UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1956 — N° 18

LA FIÈVRE DANS LES CIRRHOSES

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Lundi 30 Janvier 1956

PAR

Gérard LABORIE

Diplômé de Médecine du Travail

Ancien Interne des Hôpitaux

Né à LES LÈVES (Gironde), le 29 septembre 1926

Examinateurs de la Thèse

MM. DE GRAILLY, professeur ..... *Président*

BROUSTET, professeur ..... } *Juges.*

LENG-LÉVY, agrégé ..... }

DAVID-CHAUSSÉ, agrégé ..... }

BORDEAUX

IMPRIMERIE LESBATS

16, RUE JULES-GUESDE

1956

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1956 — N° 18

LA FIÈVRE DANS LES CIRRHOSES

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Lundi 30 Janvier 1956

PAR

Gérard LABORIE

Diplômé de Médecine du Travail

Ancien Interne des Hôpitaux

R.U. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Né à LES LÈVES (Gironde), le 29 septembre 1926

Examinateurs de la Thèse

MM. DE GRAILLY, professeur ..... *Président*

BROUSTET, professeur..... *Juges.*

LENG-LÉVY, agrégé ..... *Juges.*

DAVID-CHAUSSÉ, agrégé..... *Juges.*

BORDEAUX

IMPRIMERIE LESBATS

16, RUE JULES-GUESDE

1956

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE, G. PORTMANN.
DOYEN : M. SIGALAS. — **ASSESSEUR :** M. TAYEAU.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, ANDERODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PERY, CHARRIER, DUBREUIL, CRUCHET, PERRENS.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	DE GRAILLY.	Zoologie et parasitologie	SIGALAS.
	BROUSTET.	Médecine expérimentale	SARIC.
Clinique chirurgicale	PAPIN.	Clinique ophtalmologique	N...
	MASSE.	Clin. chir. infantile et orthop..	POUYANNE.
Clinique d'accouchements	RIVIERE.	Clin. méd. et des mal. infect. ..	AUBERTIN.
Clinique gynécologique	MAGENDIE.	Chimie biologique et médicale.	TAYEAU
Anat. path. et microscopie clin.	N...	Physique médicale et pharmac.	PIFFAULT.
Anatomie	DUFOUR.	Méd. col. et Cl. des mal. exot.	BONNIN.
Anatomie générale et histologie	MAYER.	Clin. des mal. cutan. et syph.	JOULIA.
Hygiène et tuberculose	PIECHAUD.	Clin. des mal. des voies urin..	DARGET.
Méd. légale et méd. du travail.	DERVILLEE.	Clin. des mal. nerv. et ment...	DELMAS-MARSALET
Electorad. et clin. d'élect. méd.	REBOUL.	Clin. d'oto-rhino-laryngologie ..	PORTMANN.
Chimie	MESNARD.	Toxicologie et hygiène appliq..	CASTAGNOU.
Matière médicale	GOLSE.	Clinique odonto-stomatologique.	DUBECQ.
Pharmacie	VITTE.	Botanique et cryptogamie	GIRARD.
Physiologie	FABRE.	Thérapeutique	TRAISSAC.
Clin. méd. des mal. des enfants	FONTAN.	Hydrologie thérap. et Climatol.	DUBARRY

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL :

M. BLANQUET (Section Pharmacie).

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

M. MAHON (Obstétrique). — PAUTRIZEL (Parasitologie)
Mlle ROUGIER (Physiologie). — M. MOUSTARDIER (Bactériologie).

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES :

	MM.		MM.
Anatomie pathologique	LEGER.	Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE.
Anatomie	RIGAUD.		ROMAIN.
	CABANIE.	Pharmacie (2e Section)	MASQUELIER.
Biochimie médicale	NEUZIL.		QUILICHINI.
Pathologie expérimentale	FAURE.	Pharmacie (3e Section)	CAZAUX.
Physique médicale	DUHAMEL.		

CHARGÉ DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFÉRENCE AGRÉGÉ :

M. STOLL (Histologie).

AGREGES EN EXERCICE :

	MM		MM.
Médecine générale	BERGOUIGNAN	Obstétrique	CHASTRUSSE.
	LENG-LEVY.		FAUGERE.
	MORETTI.	Ophtalmologie	BESSIERE.
	LAVIGNOLLE		CORCELLE.
	MARTIN-DUPONT.	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
	DAVID-CHAUSSE.	Dermatologie et syphiligraphie.	LE COULANT.
	J. RIVIERE.	Pédiatrie et puériculture	VERGER.
Chirurgie générale	LAUMONIER.	Méd. légale et méd. du travail.	L'EPEE.
	CHAVANNAZ.	Electro-radiologie	LACHAPELE.
	VILLAR.	Odonto-stomatologie	BENOIT.
	TINGAUD.	Urologie	LANGE.
	DEPAULIS.	Neurologie et psychiatrie	BLANC.
	DARMAILLACQ.	Pneumo-phtisiologie	FREOUR.

COURS COMPLEMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER	Zoologie pharmaceutique	BAILENGER.
Accouchements	CHASTRUSSE.	Physiologie	BENELLI.
	FAUGERE.	Toxicologie et Hygiène	Mlle LARCEBEAU.
Puériculture	VERGER.	Phytopharmacie	CORTESI
	PERY.	Droit médical international	AUBY.
Législation pharmaceutique	COUSTOU.	Médecine légale	L'EPEE.
Cryptogamie	LAUBIE.	Séméologie médicale	LAVIGNOLLE.
Obstétricie sociale	MAHON.	Séméologie chirurgicale	DEPAULIS.
Organographie et physiol. végét.	TEMPERE.	Embryologie	STOLL.
Chimie biologique analytique	MARQUEVIELLE	Pathologie médicale	BERGOUIGNAN.
Chimie analytique	BABIN.		LEVY.
Pathologie chirurgicale	VILLAR.		MORETTI.
	CHAVANNAZ.		DAVID-CHAUSSE.
	TINGAUD.		RIVIERE.
	LAPORTE.		MARTIN-DUPONT.
	DARMAILLACQ.		

Le Secrétaire principal de la Faculté : GAYRAUD.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considerées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation

A MA FEMME

Dont l'amour, la tendresse et la compréhension sont pour moi le meilleur des encouragements.

A MES ENFANTS MICHEL ET FRANÇOISE

Qui sont ma joie de vivre.

A MES PARENTS

En témoignage de ma reconnaissance et de mon affection.

A MA FAMILLE

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A MES AMIS

A Monsieur le Docteur J.-J. LARTHOMAS

Pour son aide précieuse et sa bienveillante sympathie.

A Monsieur le Professeur CREYX

Professeur de Clinique Médicale,
Médecin des Hôpitaux,
Officier de la Légion d'Honneur,
Croix de Guerre,
Officier de l'Instruction Publique.

Mon Cher Maître,

Nous avons eu l'honneur d'être votre élève. C'est avec beaucoup de bienveillance que vous nous avez guidé dans la carrière médicale. Qu'il nous soit permis de vous présenter l'expression de notre reconnaissance pour votre enseignement plein de clarté et vos conseils judicieux.

A NOS MAITRES DE LA FACULTE

A NOS MAITRES DES HOPITAUX

Externat

1er semestre 1949 : M. le Docteur SECOUSSE.
2e semestre 1949 : M. le Professeur CHAVANNAZ.
1er semestre 1950 : M. le Professeur DESPONS.
2e semestre 1950 : M. le Professeur MAGENDIE.
1er semestre 1951 : M. le Professeur CREYX.
2e semestre 1951 : M. le Professeur CREYX.

Internat

1er semestre 1952 : M. le Professeur SARIC.
M. le Docteur PAULY.
2e semestre 1952 : M. le Docteur MASSIERE.
1er semestre 1953 : M. le Professeur DE GRAILLY.
2e semestre 1953 : M. le Professeur CREYX.
1er semestre 1954 : M. le Professeur CREYX.
2e semestre 1954 : M. le Docteur TRAISSAC.
1er semestre 1955 : M. le Professeur CREYX.
2e semestre 1955 : M. le Professeur CREYX.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur agrégé DAVID-CHAUSSE

Assistant des Hôpitaux.

Qui nous a fait travailler dans une atmosphère de camaraderie.

Monsieur le Professeur agrégé LENG-LEVY

Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'Honneur,
Croix de Guerre,
Officier de l'Ordre de la Libération,
King's Medal for courage in the cause of Freedom.

Mon Cher Maître,

Vous nous avez donné l'exemple en toutes circonstances. Nous vous prions de croire à notre reconnaissance, notre sincère attachement et notre profond respect.

Monsieur le Professeur BROUSTET

Professeur de Clinique médicale,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'Honneur,
Officier de l'Instruction Publique.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur DE GRAILLY

Professeur de Clinique médicale,
Médecin des Hôpitaux,
Médecin de la Fondation Bergonié (Centre Anticancéreux),
Chevalier de la Légion d'Honneur,
Croix des Services Militaires Volontaires,
Officier de l'Instruction Publique.

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Qu'il nous permette de lui présenter tous nos sentiments de respectueuse gratitude.

INTRODUCTION

La plupart des auteurs recommandent de rechercher la température au cours des cirrhoses, insistant sur l'importance pour le pronostic de la courbe thermique.

Un problème particulier va donc se poser à l'occasion de l'examen d'un cirrhotique : déterminer la raison d'une poussée fébrile.

Depuis l'ère pastorienne, on a mis la fièvre sur le compte d'une infection. En réalité, de nombreuses fièvres ne sont pas d'origine infectieuse (SARIC) :

— Maladie de Basedow, maladies hémolytiques, syndrome de Banti, goutte, épilepsie, tumeurs cérébrales et médullaires, tabès ;

— Infarctus cérébraux, pulmonaires, du myocarde ;

— Fièvres de résorption, de soif, alimentaires, émotives, médicamenteuses.

Au point de vue pathogénique, on admet que la fièvre est déclenchée, quelle que soit sa cause, par une action chimique (toxines microbiennes, produits de désintégration des tissus). Cependant, il existe des fièvres d'origine mécanique et physique : fracture du crâne sans hématome (application de la piqûre thermogène des physiologistes ?). La fièvre produit non seulement une agression extérieure, mais un déséquilibre entre l'extérieur et l'intérieur.

En nous basant sur ces données et sur le « matériel » important que nous avons pu recueillir dans le Service de Clinique médicale de M. le Professeur CREYX, nous allons essayer de dégager les principales causes de fièvre au cours des cirrhoses.

1° *Un rappel clinique et anatomo-pathologique* succinct est nécessaire pour aboutir à un *essai de classification.*

2° *L'importance statistique des cirrhoses fébriles* doit être dégagée.

3° *L'étiologie de la fièvre* peut être recherchée :

— Dans l'étiologie même de la cirrhose, qu'il s'agisse d'infections diverses ou d'infections spécifiques (syphilis, tuberculose), ou encore que la fièvre fasse partie intégrante du tableau clinique ;

— Dans les complications infectieuses des cirrhoses, en séparant toujours : infections banales et infections spécifiques ;

— Dans les troubles métaboliques qui accompagnent les hépatites scléreuses : élimination des résidus du métabolisme constituant un élément du tableau des ondes évolutives de la maladie et surtout troubles du métabolisme des lipides retentissant sur la thermorégulation.

4° *L'origine de la fièvre dans d'autres affections hépatiques* sera mise en parallèle avec celle des cirrhoses.

5° *Le traitement* découlera logiquement de cette étude.

6° *En conclusion,* nous insisterons sur le pronostic des cirrhoses en fonction de la courbe thermique.

CHAPITRE PREMIER

ESSAI DE CLASSIFICATION

De nombreuses classifications des cirrhoses ont été proposées, basées sur l'anatomie pathologique, l'étiologie, la physiopathologie, la clinique, la pathogénie.

Venant après la description princeps de LAENNEC (1819), la classification anatomique de CHARCOT et GOMBAULT (1882) s'est effondrée à la suite des travaux de HANOT et GILBERT, de HUTINEL et SABOURIN, de HANOT et CHAUFFARD.

Une classification étiologique ou physiopathologique n'est pas viable (LEMAIRE).

Les classifications anatomo-cliniques restèrent longtemps les plus satisfaisantes. Parmi celles qui ont été proposées, il faut retenir celle de FIESSINGER, qui fit longtemps autorité mais n'a pas résisté aux critiques d'ALBOT. A l'heure actuelle, il se manifeste une nette tendance à la simplification de la description des cirrhoses, car « la cirrhose est une » (FIESSINGER). Aussi LEMAIRE décrit-il :

1° *Les cirrhoses denses* (type Laënnec, type Hanot et Gilbert), qui représentent la majorité des cirrhoses.

2° *Des types plus rares mais bien individualisés :* cirrhoses pigmentaires, cirrhoses splénomégaliques type Banti, cirrhoses graisseuses, cirrhoses cholostatiques (cirrhoses biliaires vraies), cirrhoses associées à différents syndromes.

3° *La maladie de Hanot,* nettement autonome.

La classification pathogénique découle de l'enseignement de CHAUFFARD, qui distingua le premier les cirrhoses d'origine splénique. Après lui, ABRAMI oppose les hépatopathies cirrhogènes et les splénopathies cirrhogènes.

Récemment, GIRARD, PLAUCHU et LOISY ont proposé une classification pathogénique satisfaisante en se basant sur la ponction-biopsie du foie rendant possible l'observation de lésions hépatiques à leur début puis au cours de leur évolution, l'étude du métabolisme des graisses, la mise en évidence des cirrhoses post-hépatitiques.

Après avoir rappelé que la cirrhose c'est « le remplacement à l'échelle lobulaire des cellules nobles du foie par du tissu fibreux », les auteurs estiment que ce processus représente un deuxième temps de l'atteinte hépatique, phénomène non spécifique de sclérose cicatricielle survenant sur un tissu déjà lésé. Le point capital est de déterminer la cause et le mécanisme des troubles primaires de l'hépatocyte.

Ainsi, l'étude de la pathogénie des cirrhoses permet de les classer en trois groupes :

1° **Cirrhoses périlobulaires :**

Tout processus diffus du lobule hépatique est précédé par une atteinte périportale initiale, parce que les cellules parenchymateuses travaillent d'autant plus qu'elles sont situées plus près de la périphérie du lobule.

Cette première catégorie de cirrhoses comprend :

a) *Les cirrhoses post-steatosiques.*

On groupe sous ce terme :

— Les cirrhoses diététiques, résultant de divers troubles nutritionnels (maladies tropicales par carence alimentaire, dénutrition des prisonniers, sevrage de l'enfant, syndromes carentiels complexes des gastrectomisés).

— Les cirrhoses alcooliques engendrées elles-mêmes par des troubles de l'alimentation.

b) *Les cirrhoses à début dégénératif :*

Elles désignent :

— Les cirrhoses virales, survenant après une hépatite épidémique.

— Les cirrhoses infectieuses.

2° **Cirrhoses mésenchymateuses :**

Elles résultent d'une hypertrophie primaire des mailles du reticulum qui isolent peu à peu les hépatocytes de leurs connexions vasculaires et en déterminent une dégénérescence secondaire.

On classe dans ce groupe :

a) *La maladie de Hanot,* hyperplasie d'étiologie inconnue de tout le réticulum hépatique.

b) *Les cirrhoses cholostatiques aseptiques* où la stase biliaire n'est que la conséquence et non la cause de l'hyperplasie mésenchymateuse.

3° **Cirrhoses centro-lobulaires :**

Elles sont représentées par les cirrhoses cardiaques, complications du foie cardiaque.

***

Au cours de cette étude, nous aurons essentiellement en vue :

— Les cirrhoses post-stéatosiques d'origine alcoolique, de loin les plus fréquentes dans notre région.

— Les cirrhoses virales et infectieuses.

— La maladie de Hanot.

CHAPITRE II

L'IMPORTANCE STATISTIQUE DES CIRRHOSES FEBRILES

La fièvre des cirrhotiques a fait l'objet de peu de travaux d'ensemble. Parmi eux, il faut retenir ceux de Olmer (1947), de Levrat, Brette et Tolot (1953), de Girard et Fraisse (1953).

A propos d'un cas récent, Olmer remarque que, chez un cirrhotique, la fièvre se rencontre dans trois conditions :

1° *Elle peut être un des éléments du tableau des ondes évolutives de la maladie* : elle est alors en relation avec la seule insuffisance hépatique qui se traduit par ailleurs, comme l'ont bien montré Fiessinger, puis Loeper et Lemaire, par de l'ictère, des œdèmes, des hémorragies, de la somnolence.

2° *Elle peut traduire une complication.* Celle-ci peut être banale (infections cutanées streptococciques ou staphylococciques; pneumopathies), ou bien propre à la cirrhose (péritonite aiguë, surtout secondaire à une invasion d'origine sanguine) ou bien encore tuberculeuse, en raison de l'anergie hépatique signalée par Fiessinger et Brodin.

3° *Elle peut enfin faire partie intégrante du tableau clinique.* C'est le cas des cirrhoses malignes :

— cirrhose graisseuse de Hutinel et Sabourin;

— cirrhoses atrophiques subaiguës étudiées en France par Villaret et Besançon et à l'étranger par Reiche et Lepehne.

— cirrhose atrophique subaiguë fébrile individualisée par Justin Besançon, Rubens-Duval et Claude Laroche,

L'interprétation de la fièvre dans ces cirrhoses malignes reste malaisée et Olmer invoque le rôle de la tuberculose aussi bien que celui des virus ictérigènes de rencontre, comme Chabrol y insiste, et aussi celui de l'angiocholite, théorie qui ne mérite pas de tomber dans l'oubli.

Levrat, Brette et Tolot, après avoir rappelé que, de façon générale, on tend à rattacher la fièvre à une complication infectieuse, ont étudié à ce point de vue les cirrhoses alcooliques avec ascite.

— Sur 59 cas, 8 (13,5 %) étaient apyrétiques, 32 (54,25 %) subfébriles, 19 (32,25 %) fébriles.

— 51 cas (86 %) présentaient donc une température au-dessus de la normale. Une origine infectieuse était retrouvée dans 13 cas (25 %) : 6 cas de tuberculose, 5 cas d'infection secondaire de l'ascite, 2 cas d'infection urinaire.

— Dans 75 % des cas, pour Levrat et ses collaborateurs, la fièvre est en rapport avec l'évolutivité de la cirrhose. C'est une fièvre d'origine tissulaire, liée aux remaniements du parenchyme hépatique, au processus de destruction épithéliale, comme au processus de prolifération conjonctive. Elle peut être comparée, pour sa signification biologique, à la fièvre de l'infarctus du myocarde.

Girard et Fraisse, considérant les poussées évolutives ascitiques de 90 cirrhoses alcooliques, observent de la fièvre dans 64 % des cas, de type très variable, pouvant revêtir un type angiocholitique.

La plupart du temps, cette fièvre n'est pas d'origine infectieuse et l'action des antibiotiques est nulle. Elle traduit habituellement une cirrhose évolutive et les

auteurs font jouer un rôle dans son étiologie à l'angiocholite, à la thrombose portale, à la résorption tissulaire.

Nous avons pu observer dans le Service de Clinique médicale de M. le Professeur Creyx, au cours des cinq dernières années, soit de 1951 à 1955 inclus : 244 cirrhoses, dont 73 chez des femmes (29,9 %).

Ce chiffre ne comporte que 6 cirrhoses bronzées, 1 cirrhose maligne, 1 maladie de Hanot, 1 maladie de Banti. Les 235 autres cas sont des cirrhoses éthyliques du type Laënnec ou Hanot et Gilbert.

Une apyréxie complète n'a été trouvée que dans 82 observations (33,6 %).

162 malades (66,4 %) présentaient une température variable.

Cette fièvre a pu être rapportée à une cause infectieuse 37 fois (15,1 %). L'étiologie en est restée inconnue dans 207 cas (84,9 %). Or, tous nos malades ont fait l'objet d'examens soigneux en vue de découvrir une infection latente ou déclarée.

Notre statistique comporte 50 cas de cirrhoses non décompensées (20 %), mais nous avons retrouvé le même pourcentage d'hyperthermie quelle que soit la phase de la cirrhose. Nous n'avons pas relevé de modifications suivant le sexe.

Nos chiffres diffèrent sensiblement de ceux des auteurs précédents :

— Cirrhoses fébriles :

86 % pour Levrat,
64 % pour Girard,
66,4 % pour nous.

— Cirrhoses avec fièvre d'origine inconnue :

61 % pour Levrat,
84,9 % pour nous.

— Cirrhoses avec fièvre d'origine infectieuse :

25 % pour Levrat,
15,1 % pour nous.

La courbe thermique des cirrhoses ne présente aucune allure particulière et on peut observer, indépendamment d'un état infectieux surajouté, un état fébriculaire, une température oscillante entre 38° et 39°, une fièvre ondulante, de grands accès fébriles de type angiocholitique, ce dernier cas nous paraissant le plus fréquent.

CHAPITRE III

ETIOLOGIE DE LA FIEVRE AU COURS DES CIRRHOSES

L'étiologie de la fièvre peut être recherchée :

1° Dans l'étiologie même de la cirrhose ;

2° Dans les complications infectieuses ;

3° Dans les troubles métaboliques qui accompagnent les hépatites scléreuses.

***

I. - L'origine commune de la fièvre et de la cirrhose.

Les cirrhoses peuvent avoir une origine infectieuse, qu'il s'agisse d'infections diverses, virales, parasitaires ou spécifiques (syphilis, tuberculose). Parfois, la fièvre fait partie intégrante du tableau clinique : c'est le cas de la maladie de Hanot, des cirrhoses malignes.

1° Les infections diverses.

La plupart des auteurs insistent sur les facteurs infectieux dans la genèse des cirrhoses. Lemaire cite à l'origine des hépatites scléreuses les infections aiguës, telles que : scarlatine, variole, typhoïde, choléra, dysenterie ; affections streptococciques, staphylococciques, colibacillaires (rôle aggravant). Lebon et Gélin ont la même opinion sur le rôle des infections microbiennes. Fray, après avoir

insisté sur la fréquence de l'ictère dans les antécédents des cirrhotiques, signale en premier lieu, parmi les principaux facteurs ictérigènes, la spirochétose ictéro-hémorragique et la fièvre de Malte.

Cazal étudie également la cirrhose mélitococcique. Chabrol relève fréquemment la notion d'un ictère dans les antécédents des cirrhotiques et conclut que les hépatites scléreuses, que les ictères épidémiques amorcent, peuvent être complétées ou réalisées d'emblée par les infections biotropiques.

Récemment (1954), Payet a mis l'accent sur la genèse infectieuse fréquente des cirrhoses africaines, dites nutritionnelles.

Par contre, Pognan, étudiant les cirrhoses hépatiques familiales, ne retrouve que rarement une étiologie infectieuse. Ces cirrhoses évoluent rapidement par poussées marquées par une recrudescence ictérique avec, très souvent, fièvre.

Pour notre part, nous n'avons jamais relevé d'infection comme facteur étiologique chez nos cirrhotiques. Tout au plus, avons-nous pu observer, dans quelques cas, l'aggravation d'une cirrhose déjà existante.

2° Les infections virales.

Les hépatites épidémiques semblent jouer un rôle de jour en jour plus grand dans l'étiologie des cirrhoses (Lemaire, Fray, Chabrol, Sherlock, Payet, Lebon et Gélin). Girard, Plauchu et Loisy ont récemment étudié l'étio-pathogénie de ces cirrhoses virales.

Les virus attaquent en premier lieu les cellules périlobulaires, plus faibles parce que plus actives. On voit alors apparaître une infiltration des espaces périportaux par des lymphocytes, des monocytes et des éosinophiles, des foyers de nécrose et de dégénérescence cellulaire. Puis ces régions sont progressivement envahies par des

fibroblastes sans que les hépatocytes aient subi une stéatose au préalable.

La sclérose apparaît d'abord inflammatoire, puis cicatricielle. Mais ce qui frappe, c'est qu'elle n'est pas proportionnelle en intensité à la gravité de l'hépatite. S'il est des hépatites graves, caractérisées par une atrophie aiguë du foie, s'il en est de bénignes, suivies de la « restitutio ad integrum » du parenchyme hépatique, il en est où la cirrhose est particulièrement fréquente : outre l'ictère grave prolongé cirrhogène, ce sont les hépatites récidivantes de faible intensité et les hépatites latentes. Bon nombre de cirrhoses étiquetées « cirrhoses d'étiologie inconnue », « cirrhoses splénogènes », « cirrhoses de Banti », sont en réalité des cirrhoses virales. Chez bon nombre de malades atteints d'une de ces affections, on peut retrouver dans l'anamnèse soit une hépatite lointaine oubliée, soit la notion d'une petite épidémie de jaunisse dans la famille ou l'entourage des malades.

Ces cirrhoses virales sont plus fréquentes qu'on ne l'admet généralement. Elles représentent, avec les cirrhoses post-stéatosiques, la majorité des cirrhoses périlobulaires.

Dans le Service de Clinique médicale de M. le Professeur Creyx, nous avons eu l'occasion d'observer en 1952, 2 cas d'ictères cirrhogènes dont l'un est particulièrement démonstratif.

Observation.

Mme M... Simone, 42 ans, sans profession, entre dans le Service le 13 mai 1952. Absence d'antécédents pathologiques à retenir.

Le début de l'affection remonte à un mois environ.

La malade serait devenue jaune à la suite d'une « contrariété ». L'ictère a foncé rapidement et s'est accompagné de troubles digestifs : état saburral de la langue, inappétence, nausées, vomissements, constipation opiniâtre ; une fébri-

cule (37°5) a rapidement régressé ; les selles, mastic au début, se sont légèrement recolorées ; les urines sont toujours foncées mais d'abondance normale.

Le médecin traitant avait institué un régime et prescrit de l'Uroformine, de l'Agocholine, du Sodothiol, de la Belladone.

Examen à l'entrée : Malade asthénique, répondant lentement aux questions, affectée de sueurs abondantes ; l'appétit est partiellement revenu, la langue est propre, l'ictère cutanéo-muqueux très accusé.

Température à 37° ; pouls à 80. L'examen de l'abdomen se révèle normal. Le foie est indolent et non perceptible.

Appareil cardio-vasculaire : Pouls à 80, bruits du cœur normaux. T.A. 16-7, indice 4.

Examens complémentaires :

Urine : 900 cc. dans les vingt-quatre heures, hautes en couleur. Albumine : 0,08 ; présence de pigments et sels biliaires.

Sang :

Hémoglobine	95 %
Hématies	4.500.000
Leucocytes	6.600

Formule normale.

Taux de l'urée : 0,38.

Glycémie : 1 gramme.

Cholestérol total : 2,30 ; cholestérol estérifié : 1 gramme.

Thymol-test : 37. Floculation +++. Hanger ++.

Prothrombine : 10 %. Réserve alcaline : 60 volumes.

B.W. négatif.

On essaie, mais en vain, de pratiquer des tubages duodénaux ; le tube ne peut franchir le pylore et l'on ne retire que du liquide de stase gastrique.

Dès le 19 mai 1952, l'état s'aggrave ; quelques taches purpuriques se montrent sur les téguments, l'oligurie s'accentue, la malade frise le coma.

Le 21 mai 1952, malade comateuse. Nouveaux résultats :

Hématies	4.500.000
Leucocytes	9.000

Polynucléaires neutrophiles	73 %
— éosinophiles	0 %
— basophiles	0 %
Monocytes	18 %
Lymphocytes	7 %

Urée : 0,45 g. Cholestérol : 1,60 g.
Thymol-test : 35. Hanger + + + .

Le 21 mai 1952, on institue un traitement par l'Auréomycine : injections intraveineuses de 100 mg, dans 500 cm^3 de sérum glucosé deux fois par jour, les 22, 23, 24 mai 1952, plus Carboxylase, 50 mg, du 25 au 31 mai, une perfusion par jour, soit au total 1,30 g. Dès le premier jour du traitement, l'état de la malade s'améliore, la conscience revient, les urines paraissent plus abondantes, moins foncées, l'ictère décroît.

Le 26, on associe à l'Auréomycine : K. Thrombyl, Synkavit, Laroscorbine, Bévitine, Extraits hépatiques Choay, Lobamine. On réalimente la patiente.

Le 5 juin 1952, l'état de la malade qui, jusque-là, s'était amélioré, semble décliner. L'ictère s'accentue, les urines foncent à nouveau, l'œdème envahit les membres inférieurs, en même temps que l'ascite s'installe. Le foie paraît petit, la rate n'est pas perceptible. On continue le même traitement.

Examens de laboratoire :

Urines :

Oligurie à 350 cc. Albumine : 0,25.
Présence de pigments et sels biliaires en grande quantité.

Sang :

Urée : 0,40 g. Glucose : 0,60 g.
Bilirubine directe : 550 mg. Bilirubine indirecte : 570 mg.
Protides totaux : 64 g. Sérine : 30 g.
Globuline : 34 g. S/G = 0,88.
Prothrombine : 15 %.
Cholestérol total : 0,87 g. Cholestérol estérifié : 0,15 g.

Liquide d'ascite : Réaction cytologique légère, quelques lymphocytes, quelques cellules endothéliales, rares polynucléaires, quelques hématies.

Le 10 juin 1952, la malade tombe dans le coma et succombe à la suite d'une hématémèse de moyenne abondance.

Nécropsie le 12 juin 1952 : Couleur jaune verdâtre de tous les organes ; présence d'une ascite de deux litres (liquide jaune bilieux) ; piqueté hémorragique au niveau de l'intestin grêle.

Foie : 800 grammes, verdâtre, présentant quelques nodules et irrégularités de surface ; consistance dure mais régulière.

Rate normale.

Reins de volume et consistance normaux. Leur parenchyme, de teinte rouge vif, est ponctué de petites hémorragies.

Poumons normaux.

Examen anatomo-pathologique (Docteur LEGER).

Foie : Altérations considérables, dislocation des travées hépatiques. Les cellules hépatiques sont encore reconnaissables dans certaines zones médio-lobulaires ; vers les veines centro-lobulaires et surtout les espaces portes, les cellules hépatiques subissent des lésions dégénératives considérables ; elles sont réduites à un petit amas cytoplasmatique plus ou moins condensé flottant dans les mailles de la trame réticulée sans noyau. Autour des veines centro-lobulaires et des espaces portes existe une bande de tissu conjonctif jaune parsemée de néo-canalicules biliaires. Dans ce tissu conjonctif, on note plusieurs nappes d'éléments lympho-histiocytaires. A la limite, entre le tissu scléreux et les derniers éléments cellulaires hépatiques, on rencontre souvent des thrombi biliaires plus ou moins volumineux.

En résumé, hépatite dégénérative importante, réalisant par place un aspect d'atrophie du foie avec coexistence d'une fibrose péri-portale et centro-lobulaire signant un processus cirrhotique.

Pancréas : Sclérose lâche, pré-interacineuse.

Reins : Peu de lésions.

Rate : Pulpe blanche faiblement représentée avec épaississement et hyalinisation du vaisseau central. Pulpe rouge très congestionnée, dilatation et congestion des tissus. Réduction considérable des cordons de Bilroth.

En conclusion, il s'agit d'une malade sans antécédents hépatiques, qui fut atteinte d'un ictère d'ailleurs bénin au début, aggravé par la suite et compliqué d'œdèmes et d'ascite à la période terminale.

3° **Les parasitoses.**

Le paludisme peut être à l'origine de certaines cirrhoses (LEMAIRE, BRULÉ). Il est rarement responsable des cirrhoses africaines (PAYET). Par contre, il représente une des causes les plus nettes de cirrhose pigmentaire (LEMAIRE).

La cirrhose pigmentaire palustre décrite par KELSCH et KIENER en 1889 s'accompagne de poussées de fièvre intermittente. Sensible au traitement qui provoque au début des rémissions notables, cette cirrhose n'en évolue pas moins progressivement vers la cachexie ou vers l'insuffisance hépatique terminale. Souvent la mort est hâtée par des infections intercurrentes (NOGRETTE).

Les 6 cas de cirrhose pigmentaire hospitalisés dans le Service n'avaient aucun rapport avec une infestation palustre, même lointaine. Mais il nous a été donné d'observer une cirrhose au début chez un paludéen en évolution. Le rôle de la parasitose nous paraît douteux chez un homme éthylique notoire.

Le paludisme peut être également en cause dans la maladie de Banti (LEMAIRE, MILLOUS).

A côté de la malaria, d'autres infections parasitaires ont été invoquées comme facteur lésionnel (LEBON et GÉLIN) :

— Bilharzioses, rarement à l'origine des cirrhoses africaines (PAYET), parfois à l'origine de la maladie de Banti (LEMAIRE).

— Spirochétose ictéro-hémorragique (BRULÉ).

— Lambliase, responsable de certaines cirrhoses pigmentaires (LABBÉ, NEPVEUX et Justin BESANÇON ; LAGNEAU, LEMAIRE).

— Schistosomiase, clonorchiase (Lemaire).
— Kala-azar, splénomégalies streptobacillaires et mycosiques (Weill) dans l'étiologie de la maladie de Banti.

4° La syphilis.

L'étiologie syphilitique des hépaties scléreuses a été soutenue par de nombreux auteurs. Certains cas de cirrhoses hypertrophiques anascitiques de Gilbert peuvent lui être attribués. Ils revêtent souvent une évolution fébrile durable sur laquelle ont insisté Gilbert, Chiray et Coury. Ces fièves syphilitiques ont comme caractère principal de céder comme par enchantement à un traitement spécifique en même temps que l'état général s'améliore, le poids augmente et le foie régresse. Debré, Cordy et Bertrand en ont rapporté un exemple chez un hérédospécifique de 8 ans.

La syphilis acquise et héréditaire semble être en cause dans plusieurs observations de cirrhose pigmentaire. Quoique très rare, elle mérite une courte mention. Dans les cas de Lévy et Jausion, Villaret, Justin Besançon et Cachéra, la pigmentation disparaît sous l'influence du traitement spécifique. Il ne s'agit cependant que de rémissions. Aucun cas de guérison de cirrhose pigmentaire n'a jamais été signalé (Lemaire).

La syphilis a encore été invoquée à l'origine de la maladie de Banti (Lemaire et Weill).

En réalité, l'étiologie syphilitique est extrêmement rare (Lemaire, Weissenbach, Payet). Pallasse et Scouras trouvent l'association cirrhose-syphilis dans 20 % des cas, Moreau dans 10 % des cas.

Pour notre part, nous avons découvert des réactions sérologiques positives 6 fois (2,4 %). Encore ne s'agit-il que d'associations et il nous paraît difficile de considérer la syphilis autrement que comme un facteur prédisposant.

Trois de nos cirrhoses étaient fébriles et nous avons vu régresser la température sans traitement spécifique. Nous rejoignons ainsi la conception de Brulé qui repose sur des arguments sérologiques, thérapeutiques et anatomo-pathologiques sérieux, et nous ferons nôtre l'opinion de Pasteur-Valléry-Radot : « La syphilis n'intervient que rarement dans l'étiologie des cirrhoses et ne joue guère en pareil cas, que le rôle accessoire d'un facteur favorisant ».

5° **La tuberculose.**

L'étiologie tuberculeuse a été très en vogue. Elle est un peu abandonnée.

Son rôle est indiscutable dans les cirrhoses cardiaques de l'enfance et les cirrhoses graisseuses malignes (Brulé, Lemaire). Il est moins patent dans d'autres formes : cirrhose veineuse hypertrophique anascitique de Gilbert (Roy), cirrhose pigmentaire (Lemaire, Lagneau), maladie de Banti (Kindberg, Weill).

Actuellement, la tuberculose semble jouer un rôle négligeable.

Moal, sur 10 tuberculeux observés pendant quinze mois à l'Hôpital Saint-André de Bordeaux, ne trouve que 8 cas (7,5 %) où l'association est manifeste. Sur ces 8 cas, 6 étaient des cirrhoses à étiologie mixte alcoolo-tuberculeuse. Dans 2 cas, la tuberculose fut le facteur étiologique déterminant.

Moreau (thèse, Bordeaux, 1951) ne relève que 4 tuberculeux avérés sur 50 cas de cirrhoses (8 %). Sur ces 4 malades, un seul présentait des follicules tuberculeux dans le foie.

Lemaire découvre une association dans moins de 10 % des cas.

Nous n'avons retrouvé que 12 cas de tuberculose sur 244 malades (4,9 %) dont 10 tuberculoses pulmonaires avérées et 2 pleurésies séro-fibrineuses bacillaires. La dis-

cordance entre notre statistique et celles des auteurs précédents, tient probablement au fait que nos salles reçoivent peu de ces malades. Quoiqu'il en soit, il semble que la tuberculose, favorisée par l'anergie hépatique, soit une complication, une cause seconde non déterminante de la cirrhose qui constitue un terrain de choix.

Aussi, nous rallierons-nous aux conclusions du Professeur Aubertin (thèse, Bordeaux, 1922) : « Il est souvent difficile en clinique de poser le diagnostic d'hépatite ou de cirrhose tuberculeuse. La simple coexistence de la cirrhose et de la tuberculose ne suffit pas chez le même malade pour affirmer l'unité de nature des deux affections. D'autres facteurs paraissent, au contraire, pendant longtemps avoir un rôle prédominant dans le déterminisme de la lésion hépatique et, parmi ceux-ci, l'alcoolisme est le plus important. Tant que les processus cirrhogènes (alcoolisme, tuberculose) frappent plus le tissu interstitiel que le tissu parenchymateux, la tuberculose peut rester torpide et la cirrhose prédomine, mais, dès que l'insuffisance hépatique apparaît, le pronostic s'assombrit et la tuberculose, le plus souvent, prend alors une marche plus aiguë, influencée sans doute par « l'anergie hépatique » concomitante qu'elle aggrave encore de ce chef.

En résumé, « il existe à n'en pas douter des cirrhoses tuberculeuses, syphilitiques, paludéennes, etc... » (Lemaire), mais il faut insister sur la rareté actuelle de ces associations morbides.

6° La Maladie de Hanot.

Cette affection, décrite par Hanot dans sa thèse inaugurale en 1875, a fait surgir de grandes discussions étiopathogéniques pour savoir s'il s'agissait d'une infection hématogène ou, selon la thèse de Lereboulet (1902), d'une infection biliaire ascendante.

Les causes exactes en sont encore inconnues. Le palu-

disme, la syphilis (Brulé), la tuberculose, l'éthylisme, la lithiase biliaire, la spirochétose ictéro-hémorragique (Fray) ont été tour à tour invoqués, mais n'ont pas fait leur preuve.

La théorie de l'angiocholite a été soutenue par Hanot, appuyé par l'autorité de Charcot et Gombault. Lereboulet a insisté sur l'infection biliaire ascendante par des germes intestinaux sur un terrain prédisposé. Giraud et Cazal restent fidèles à cette conception.

La théorie de l'hépatite interstitielle hématogène, celle de l'origine congénitale lui ont été opposées.

Actuellement, Albot et Brouet reprennent la thèse de l'infection hématogène et font de la maladie de Hanot une hépatite mésenchymateuse diffuse.

Quoi qu'il en soit, l'idée d'une infection demeure, que celle-ci soit d'origine hématogène ou intestinale ou enfin qu'elle soit greffée sur une moindre résistance du foie (Ziter). Le germe responsable est encore hypothétique : virus spécifique (Chabrol) ou infection à germes figurés (Sarles et Jugy). Cette théorie infectieuse paraît trouver une confirmation dans les succès de la mycothérapie.

Nous n'insisterons pas sur les signes bien connus de la maladie de Hanot : ictère chronique, hépato-splénomégalie, mélanodermie, troubles digestifs, douleurs abdominales, troubles de l'état général, micropolyadénopathies, hippocratisme digital, bien décrits par Ziter (thèse, Bordeaux, 1953). Nous voudrions surtout étudier un signe capital de cette affection : la fièvre.

A la période de début, elle se manifeste par un type oscillant ou par de grands accès du type dit : « bilioseptique ». Elle est contemporaine de l'ictère ou le précède (Hanot, Sarles et Jugy, Ziter).

A la période d'état, la fièvre est caractéristique de l'affection (Albot et Brouet) et se présente sous différents types :

— Fièvre oscillante pouvant atteindre 39° ou 40°, avec frissons et sueurs (Sarles et Jugy) ;

— Fièvre intermittente, les accès ne survenant que tous les deux ou trois jours (Giraud et Cazal) ;

— Fièvre d'allure modérée, dépassant rarement 38°5.

Elle est irrégulière dans le temps et accompagne les phases évolutives. Elle ne rétrocède pas toujours complètement dans les périodes intercalaires. Elle est relativement bien supportée.

Un syndrome biologique bien particulier accompagne la température :

— Leucocytose avec polynucléose (Albot et Brouet, Lemaire) ;

— Augmentation de la vitesse de sédimentation (Sarles et Jugy) ;

— Modifications électrophorétiques du sérum sanguin : baisse des albumines, augmentation des β et γ globulines (Ziter).

En 1953, une malade de Hanot est entrée dans le Service de Clinique médicale sur les conseils de M. le Professeur Leng-Lévy.

Observation.

M. D... Adrien, 63 ans, entre à l'hôpital le 1er février 1953.

Antécédents personnels :

— En 1925, ictère indolore qui a duré un mois.

— De 1940 à 1944, douleurs de l'hypochondre droit.

— Aveu d'éthylisme.

Antécédents héréditaires et collatéraux :

Rien de particulier.

Histoire de la maladie :

Au mois de mai 1952, M. D... a présenté des troubles digestifs à type d'embarras gastrique fébrile avec nausées, vomissements, diarrhée et température non précisée, suivis au

bout de quelques jours, d'un ictère léger, indolore, ne s'accompagnant pas de décoloration des matières fécales.

L'asthénie est considérable ; cependant, le malade n'interrompt pas ses activités professionnelles. Il traite l'incident par le mépris, ne sollicitant aucun avis médical, et constate, au bout de quinze jours, la disparition de sa jaunisse.

Toutefois, la fatigue générale empire. L'appétit s'amenuise. Le moindre effort provoque des sueurs abondantes, le sommeil devient rare. Une sensation de fièvre alarme le sujet qui n'ose la contrôler par une mesure thermique.

Confiant dans l'absence de la douleur, il essaie d'abord le repos et part à Andernos.

Son espoir d'amélioration est trompé et, au début du mois de juin 1952, il consulte enfin son médecin. Celui-ci découvre une hépatomégalie dont l'importance le surprend et adresse son client à un gastro-entérologue.

Ce dernier confirme l'existence de l'hypertrophie hépatique et son ampleur inhabituelle. Il fait pratiquer des radiographies de l'estomac et de l'hypochondre droit. Il ne constate sur les clichés aucune lésion viscérale, si ce n'est le volume du foie.

Il prescrit un régime dépourvu de graisses, d'aliments hépato-toxiques et préconise une cure de Drainobyl, d'Hépatrol et de sérum de Lorentz, le diagnostic étant orienté vers celui de cancer du foie.

Le malade se soumet à ces conseils pendant deux mois et en retire un tel bénéfice qu'au mois d'août 1952, sentant ses forces reconquises en même temps que l'appétit et le sommeil, il décide d'abandonner régime et médicaments.

Le résultat ne se fait guère attendre. Dès septembre 1952, l'asthénie, l'anorexie, l'insomnie réapparaissent et croissent peu à peu en intensité. Si bien que, le 31 octobre, le malade doit s'aliter.

Un ictère franc, jaune-citron, parfaitement indolore, se manifeste. La fièvre s'allume. Les selles ne sont pas décolorées mais, au contraire, foncées et d'apparence bilieuse. Les urines sont hautes en couleur et troubles.

Le médecin institue un traitement anti-infectieux : Tifomycine, 3 grammes ; Pénicilline, 1.000.000 U.O. ; Streptomycine : 1 gramme par jour.

L'état de M. D.., semble s'améliorer. En effet, le 10 novembre, la température est revenue à la normale et l'ictère a disparu. Mais l'asthénie et l'anorexie persistent, tandis que l'hépatomégalie, qui n'a jamais rétrocédé, reste toujours aussi importante.

L'ictère se fait jour à nouveau le 28 novembre, toujours indolent et sans décoloration des selles, mais fébrile à 39°. Le docteur L..., devant ces signes alarmants, pratique une série d'injections de Biocatalysat. Au bout d'une semaine, la fièvre s'amende et l'ictère pâlit.

Suivent trois semaines d'accalmie durant lesquelles l'asthénie et l'anorexie ne font que progresser. L'amaigrissement est extrême. Des instillations de sérum physiologique sont pratiquées par voie rectale.

Le 15 janvier 1953, une poussée ictérique se produit avec température à 39°. Cette fois, le patient se plaint d'une douleur violente dans l'hypochondre droit, irradiant dans l'épaule droite, calmée par des applications chaudes, mais tenace, nécessitant deux injections de chlorhydrate de morphine. Huit jours après, ictère, fièvre et douleur s'effacent. Mais la faiblesse est très grande, l'hépatomégalie marquée.

Le 31 janvier, le Professeur Leng-Lévy est appelé à se prononcer sur ce cas et sur la nature de l'hypertrophie du foie. Il porte le diagnostic de « maladie de Hanot » et conseille l'hospitalisation.

Examen du 1er *février* 1953 :

Nous nous trouvons en présence d'un homme très amaigri. Son poids avant la maladie était de 90 kilogrammes, et actuellement, il ne doit pas dépasser 60 kilogrammes. Nous avons affaire presque à un moribond.

Le teint est pâle, blafard, ocrodermique. Les conjonctives sont subictériques. Les muqueuses du palais sont roses. La face est sillonnée, sur le nez, les pommettes et les joues, de varicosités nombreuses. La langue est propre et humide. La température est de 38°2. Le pouls bat à 72 pulsations par minute. La quantité d'urines du nycthémère est de 1,5 litre, de couleur acajou, mais non troublées.

Appareil digestif :

Le malade ne se plaint d'aucune douleur abdominale mais d'une anorexie totale. Ses selles, régulières, sont d'aspect et d'abondance normaux.

La découverte de l'abdomen permet de constater une voussure importante occupant l'hypochondre droit et le creux épigastrique ; somme toute, presque tout l'étape sus-ombilical. Celle-ci soulève à droite, la base du thorax et éverse les fausses côtes.

La peau du ventre, lisse et brillante, est semée de quelques taches rubis. Un léger lacis veineux de circulation collatérale doit être mentionné. Le nombril n'est pas déplissé.

La palpation met en évidence une hépatomégalie accusée, responsable de la voussure pariétale constatée à l'inspection. La glande hépatique occupe l'hypochondre et le flanc droits jusqu'à la crête iliaque, l'épigastre en totalité et une partie de l'hypochondre gauche. Sa surface est lisse, uniformément dure et non douloureuse.

L'étage sous-ombilical s'avère indemne de toute anomalie. Les flancs sont sonores. Il ne semble pas exister d'ascite.

La rate est augmentée de volume et déborde le gril costal ; on l'accroche facilement.

Le toucher rectal est normal. Il n'y a pas d'hémorroïdes.

Appareil nerveux :

On enregistre une exagération des réflexes tendineux aux membres inférieurs, ainsi qu'une hyperesthésie à la pression des masses musculaires des mollets. Par ailleurs, aucun autre signe neurologique ne peut être recueilli.

Appareil cutanéo-muqueux :

Son examen permet de constater la finesse de la peau, douce au toucher, de type féminin. Les cheveux sont secs, cassants et fragiles. Les poils pubiens, rares, comme ceux des aisselles, ont une disposition triangulaire, gynoïde.

L'étude des autres appareils : cardio-vasculaire, pulmonaire, rénal, endocrinien, demeure infructueuse.

A noter l'absence d'adénopathie palpable.

Le Laboratoire :

Il donne, en date du 1er février 1953, les renseignements suivants :

1° *Numération et formule sanguine :*

Globules rouges	4.200.000
— blancs	12.000

dont :

Polynucléaires neutrophiles	60 %
— éosinophiles	0 %
— basophiles	0 %
Mononucléaires	19 %
Lymphocytes	21 %

2° *Analyse d'urine :*

*p*H : 4,6.
Albumine : 0,06.
Présence de pigments et de sels biliaires.
Sédiment : très nombreux cristaux d'urate de soude.
Aucun autre élément anormal.

3° *Taux de prothrombine :* Il est de 100 %.

4° *Tubage duodénal :*

Il ramène des biles A, B, C, de quantité et d'apparence normales, dans lesquelles la recherche cytobactériologique ne montre la présence d'aucun germe ni de polynucléaires.

Evolution.

Le malade est soumis au traitememnt ci-dessous :
— Pénicilline : 1.500.000 U.O. *pro die.*
— Tubages duodénaux deux à trois fois par semaine.
— Sérums glucosés en perfusions veineuses.
— Hépatrol, Hépacholine, *per os.*
— Extraits de foie Choay, par voie veineuse.
— Vitamines K et B en injections intramusculaires.

L'état du patient se transforme rapidement :

La température baisse, mais reste cependant au-dessus de la normale : 37,2 à 37,6.

La diurèse se maintient.

L'anorexie disparaît et le malade s'alimente avec plaisir.

Il est soumis à un régime riche en sucre, pauvre en graisse et exempt d'aliments hépato-toxiques.

M. D... grossit à vue d'œil. Faute de mesure, cette prise de poids ne peut être précisée, mais doit s'approcher de 15 kilogrammes en quinze jours.

Le sommeil revient paisible et réparateur.

Le malade quitte l'hôpital dans le courant du mois de mars 1953, très amélioré.

Cependant, quelques jours après son retour à domicile, il refait une nouvelle poussée de température, rapidement jugulée par la pénicilline.

Depuis ce moment-là on pratique un tubage duodénal, une fois par semaine. Il ramène 200 à 300 cm^3 de bile environ.

Après une période de rémission de deux mois, survient une nouvelle poussée de température à type ondulant, mais entrecoupée de grands accès fébriles pseudo-paludéens. Pourtant le malade n'est pas profondément touché ; il conserve l'appétit, malgré une teinte plus marquée de l'ictère, dont l'intensité s'accroît lors de la reprise de la fièvre.

On pratique alors un dosage de la bilirubine directe, qui est très augmentée (Laboratoire de M. le Professeur Creyx). Les tubages duodénaux montrent une bile abondante qui est stérile à l'examen direct et à la culture.

Le même traitement est réalisé et l'ascension thermique s'amende.

Depuis cette époque, M. D... a manifesté trois autres ondes fébriles, toutes accompagnées des mêmes éléments séméiologiques.

L'état général demeure relativement satisfaisant, le foie toujours dans ses limites antérieures, la rate hypertrophiée, l'ictère chronique.

7° **Les cirrhoses malignes.**

Nous étudierons sous ce titre un ensemble de cas très divers, mais tous réunis par l'extrême rapidité de leur évolution, en quelques semaines ou quelques mois, vers la mort, dans un tableau d'insuffisance hépatique (Castaigne).

Seule est constante cette rapidité de l'évolution.

Variable en effet est l'étiologie, où l'on retrouve plusieurs facteurs :

— L'alcoolisme : facteur étiologique dominant (Lemaire) ;

— La tuberculose : élément indiscutable pour Brulé, inconstant pour la plupart des auteurs (Dubarry, Roy, Belaisch, Olmer, Lemaire) ;

— La syphilis, le paludisme, les infections intestinales : rôle très effacé (Lemaire) ;

— Les virus ictérigènes de rencontre : fréquemment en cause pour Olmer.

Variable est aussi l'anatomie pathologique dont les lésions dominantes peuvent être aussi bien la sclérose ou la dégénérescence graisseuse que la prolifération néoplasique (Roy).

Ce sont de beaucoup les groupes cliniques qui offrent la plus grande homogénéité. Ils comprennent :

1° La cirrhose graisseuse d'Hutinel-Sabourin, maladie des individus jeunes, où l'on retrouve de façon constante : l'alcoolisme et la tuberculose. Elle évolue schématiquement en deux phases :

— Une première phase, marquée par des troubles gastro-intestinaux, une altération de l'état général avec fièvre irrégulière aux environs de 38° ,38°5 ;

— Une deuxième phase d'insuffisance hépatique sévère avec fièvre constante, élevée, oscillant entre 38° et 39°5.

On lui ajoute des formes atténuées (Hanot, Gilbert et Lauth), une forme atrophique avec fièvre élevée (Debove), des formes avec polynévrite et hyperthermie (Lemierre), les cirrhoses graisseuses de l'enfant.

2° La cirrhose hypertrophique diffuse de Gilbert, Garnier et Castaigne dans laquelle la fièvre, aux environs de 39°, s'allume dans la deuxième période.

On peut en rapprocher la cirrhose hypertrophique maligne de CASTAIGNE et CHIRAY, qui s'accompagne de poussées fébriles attribuées à une bacillose latente.

3° L'adéno-cancer avec cirrhose.

4° Les cirrhoses pigmentaires malignes où l'association de tuberculose pulmonaire, de gangrène pulmonaire ou des membres est fréquente.

5° Les cirrhoses secondairement malignes.

Quel que soit le type clinique, la fièvre est un élément majeur du tableau. Elle est souvent élevée, parfois de type oscillant. Quelquefois en rapport avec une bacillose latente ou évolutive, elle reste bien souvent inexpliquée (BELAISCH). Nous en apportons pour preuve l'observation suivante.

Observation.

M. M... Dante, jeune Italien de 33 ans, exerçant la profession de bouchonnier, dans le Lot-et-Garonne, entre Salle 15 le 28 février 1955. Il est adressé au Professeur LENG-LÉVY pour un syndrome clinique de cirrhose hypertrophique.

Antécédents héréditaires :

Parents vivants et bien portants.

Antécédents collatéraux :

Dix frères et sœurs en bonne santé, de même que sa femme et ses quatre enfants.

Antécédents personnels :

— Le 13 juillet 1953, intervention pour hernie discale.

— En 1954, troubles digestifs attribués à un ulcère de la petite courbure, actuellement cicatrisé (?).

— Aveu de tabagisme et d'éthylisme : le malade buvait deux litres de vin par jour et autant de bière.

Histoire de la maladie.

Le début de l'affection semble remonter à l'intervention chirurgicale. Après celle-ci, le malade travaille de façon irrégulière, car il accuse de la fatigue qu'il attribue à une hyporexie.

En juillet 1954, notre bouchonnier cesse d'exercer son métier. Trois ordres de troubles ont fait leur apparition :

— Des troubles digestifs : anorexie, d'abord élective pour les graisses et les viandes, puis globale ; pituites matinales, crampes d'estomac, alternatives de diarrhée et de constipation.

— Des troubles nerveux : irritabilité, cauchemars, tremblement des extrémités.

— Des troubles de l'état général surtout : amaigrissement progressif, rapide (7 kg en un an), accompagné d'une asthénie importante, croissante.

Des examens complémentaires sont entrepris : examen de crachats, radiographie pulmonaire, analyse des selles, qui se révèlent normaux ; radiographies gastro-intestinales qui auraient montré un ulcère de la petite courbure.

L'état du malade s'aggrave peu à peu. Des vomissements apparaissent, d'abord sporadiques, puis plus fréquents. L'abdomen se météorise. La sensation de fatigue, de lassitude, devient intense. Cette évolution se fait dans une apyrexie totale.

En février 1955, une ascite apparaît, précédée d'œdèmes des membres inférieurs, tandis que la fièvre s'allume aux environs de 38°. Le malade entre alors dans le Service.

Examen clinique :

Il met facilement en évidence des signes de cirrhose.

L'aspect du malade est bien particulier avec :

— Son faciès amaigri, subictérique, légèrement variqueux ;

— L'amaigrissement du thorax et des membres supérieurs ;

— Le gros ventre ;

— L'œdème des membres inférieurs.

La température est à 38°, le pouls à 100.

Les urines sont rares et hautes en couleur.

L'abdomen, sur lequel se dessine une circulation collatérale, est le siège d'une ascite peu abondante, ne nécessitant pas la ponction. Le foie est augmenté de volume, donnant le signe du glaçon au creux épigastrique, ferme, non douloureux. La rate est percutable, mais non palpable.

Le toucher rectal met en évidence quelques hémorroïdes.

L'appareil pleuro-pulmonaire est indemne.

L'appareil cardio-vasculaire est discrètement touché : bruits du cœur assourdis, pouls rapide, tension artérielle basse (10-6).

L'examen neurologique apporte peu de renseignements : tremblements des extrémités, douleurs à la pression des masses musculaires des mollets.

Des troubles endocriniens complètent le tableau : impuissance, chute des poils pubiens et axillaires, cheveux secs et cassants, peau fine.

Examens complémentaires :

Urines :

Urobiline +.

Pigments biliaires +.

Sels biliaires + + +.

Culot de centrifugation : 0.

Absence de germes.

17-céto-stéroïdes : 7,8 mg par vingt-quatre heures.

Sang : B. W. négatif.

Numération-formule :

Hémoglobine	80 %
Hématies	3.930.000

(Pas d'anisocytose, ni d'anisochromie.)

Valeur globulaire	1
Leucocytes	17.200

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	80 %
— éosinophiles	1 %
— basophiles	0 %
Monocytes	1 %
Lymphocytes	18 %

Groupe sanguin : O. Rhésus +.

Urée : 0,20 g.

Tests hépatiques :

Thymol-test : 30. Floculation +.

Hanger + + +.

Kunkel 110°.

Electrophorèse des protides :

Hypoprotéinémie (56 g) avec forte inversion du rapport S/G (0,50) par effondrement des albumines (33 g) et augmentation de toutes les fractions globuliniques (α_1, α_2, β et γ indissociables).

Glycémie : 0,54 g.

Cholestérol total : 1,05 ; estérifié : 0,40. E/T = 0,40.

Chlore :

Globulaire : 1,85 g.
Plasmatique : 3,68 g.
Rapport 0,50.

Sodium : 3,18 g.

Potassium : 0,19 g.

Liquide d'ascite :

Rivalta négatif.
Albumine : 9 g ‰.

Forte réaction cytologique :

Polynucléaires	40 %
Cellules	30 %
Lymphocytes	30 %

Examen des crachats :

Recherche de B. K. négative.

Radiographies gastro-duodénales :

Pas de lésions organiques.

L'examen complet du malade nous permettait d'affirmer l'existence d'une cirrhose. L'évolution en deux stades, d'abord de cirrhose hypertrophique banale avec ses troubles digestifs et ses petits signes d'insuffisance hépatique, puis brusquement de cirrhose avec ictère, fièvre et grosse altération de l'état général chez un sujet jeune, nous aiguillait vers une cirrhose maligne. L'évolution devait confirmer ce diagnostic : le malade déclinait rapidement, la fièvre oscillait entre 38° et 39°, l'oligurie confinait à l'anurie et, malgré un traitement hépato-protecteur énergique, M.. Dante partait mourant chez lui un mois après son admission à l'hôpital.

II. - Les complications infectieuses des cirrhoses.

Pour beaucoup d'auteurs, en particulier Brulé, Fritel, il existerait très fréquemment, lors des poussées évolutives des cirrhoses, une infection légère. Ces poussées inflammatoires d'origine infectieuse expliqueraient l'efficacité de l'antibiothérapie (Zara).

Nous n'avons pu rapporter la fièvre à une étiologie infectieuse déterminée que dans 15 % des cas, avec une répartition sensiblement égale en infections banales et infections spécifiques.

A. - Infections banales.

Elles sont fréquentes et torpides, en raison de la diminution des résistances organiques inhérente au développement de la cirrhose. Ces infections intercurrentes, souvent minimes, entraînent une poussée évolutive, aggravant ainsi l'hépatite (Roy, Belaisch, Tourneur et Contamin). Elles sont ainsi au premier plan du pronostic des cirrhoses (Domart).

En réalité, leur fréquence est diversement appréciée. Roy les découvre très souvent au cours des cirrhoses malignes, Nogrette dans 11 % des cas de cirrhose bronzée. Par contre, Lebon et Gélin n'ont pas observé d'accidents infectieux au cours des cirrhoses même traitées par la corticothérapie. Nous-mêmes ne les avons relevés que dans environ 7,5 % des cas.

Quant à leur gravité, le pronostic fatal qui leur était attribué n'existe plus grâce à l'antibiothérapie (Zara, Chabrol).

Les manifestations infectieuses sont extrêmement variées.

— *Les épisodes pulmonaires aigus*, très fréquents, peuvent affecter tous les types (Zara) : bronchite, congestion pulmonaire, pneumonie, bronchopneumonie, gangrène

pulmonaire au cours des cirrhoses pigmentaires malignes, pleurésie. Nous avons relevé, pour notre part, 4 congestions pulmonaires, 2 pneumonies, 1 bronchopneumonie.

— *Diverses maladies infectieuses* s'observent au cours des cirrhoses. Nous citerons parmi elles : les suppurations cutanées (2 cas), l'érysipèle, les lymphangites, les gangrènes des membres au cours des cirrhoses pigmentaires malignes et même la spirochétose ictéro-hémorragique (Olmer) dont nous possédons une observation.

— *Les ictères au cours des cirrhoses* ont fait l'objet de la thèse d'Elissalde (Bordeaux, 1952) qui les divise en deux groupes :

a) Les ictères apparus avant les signes cliniques de cirrhose. Ils comprennent :

— Les « ictères précurseurs » de Chabrol, du type ictère catharral fébrile ;
— Les ictères extériorisant une cirrhose latente, réalisant le syndrome ictéro-ascitique de Fiessinger et Brodin ou le syndrome ictéro-œdémateux de Loeper. Une infection aiguë ou subaiguë est parfois à incriminer à leur origine.
— Les ictères cirrhogènes déjà signalés (Creyx et coll.).
— Les ictères des cirrhoses cholostatiques, d'origine infectieuse, pour les tenants de la théorie cholangitique.

b) Les ictères contemporains de la cirrhose :

— Subictère permanent, d'étiologie inconnue.
— Ictère passager, parfois fébrile, dont la cause nous échappe.
— Ictère chronique réalisant un ictère par obstruction.
— Ictère fébrile de la maladie de Hanot.
— Ictère grave terminal : l'infection donne parfois un coup de pouce à un foie gravement blessé.

Nos ictères, au cours des cirrhoses, se répartissent de la façon suivante, en exceptant le subictère permanent :

— 3 cas d'ictère extériorisant une cirrhose latente.
— 2 cas d'ictère cirrhogène.
— 2 cas d'ictère passager.
— 1 cas d'ictère chronique.
— 3 cas d'ictère grave terminal.
— 1 cas de maladie de Hanot.

— *Les complications hépato-spléno-portales* occupent une place importante dans la littérature.

Les lésions inflammatoires de la capsule de Glisson (Chabrol) ou hépatites corticales (Albot) se traduisent souvent par de pseudo-coliques hépatiques signalées par Naunyn, Eppinger, accompagnées de fièvre.

Un processus angiocholitique est relevé par Moreau dans 4 cas sur 50 cirrhoses. Nous l'avons observé deux fois : angiocholite primitive dans un cas, angiocholite secondaire à une lithiase vésiculaire dans l'autre.

Brulé signale des lésions de périsplénite contemporaine de la péri-hépatite.

La pyléphlébite est citée par la plupart des auteurs, mais semble extrêmement rare.

— *Les péritonites aiguës* constituent une complication classique.

Elles succèdent rarement à la rupture de l'ombilic qui ouvre la porte à l'infection, parfois à une ponction septique. Le plus souvent, elles apparaissent après un érysipèle (Letulle), une lymphangite, une congestion pulmonaire pneumococcique, une infection microbienne d'origine intestinale (Lemierre et Delbreil).

Le germe en cause peut être : le staphylocoque, le streptocoque, le pneumocoque, l'entérocoque, le colibacille, le protéus, des anaérobies rarement (Gilbert, Fiessinger). Le mode d'inoculation le plus habituel semblerait devoir être la ponction : il est loin d'être constant. Même quand l'infection succède à une ponction, le péritoine n'est pas contaminé, d'après Lemierre et Delbreil, par le trocart, mais bien plutôt par une invasion microbienne d'origine

sanguine, favorisée par les modifications du régime circulatoire qui résultent de l'évacuation de l'ascite. L'infection peut se faire à travers la paroi intestinale. Elle peut aussi s'effectuer par voie sanguine. Hanot, Lemierre et Lévesque et d'autres auteurs ont parfois obtenu des hémocultures positives. Brulé, Hillemand et Goutner ont observé une septicémie à colibacille avec péritonite terminale.

La traduction clinique de ces péritonites est variable (Lemaire).

Aussannaire et Lederer en ont donné une récente description. Tantôt, le syndrome péritonéal est intense : la fièvre est élevée, les douleurs violentes, les vomissements incessants ; il existe selon les cas de la diarrhée ou de la constipation. La mort survient rapidement. A l'autopsie, l'agglutination des anses, leur aspect ecchymotique, l'abondance des fausses membranes ne laissent aucun doute sur la réalité de cette péritonite aiguë.

Plus souvent la symptomatologie est fruste : la température ne dépasse pas 38°, la douleur locale est presque nulle. A peine existe-t-il une accentuation du météorisme. L'effondrement rapide de l'état général, le teint terreux en imposent pour une insuffisance hépatique. Seul, le hocquet incessant est assez caractéristique. Le liquide d'ascite demeure citrin ou à peine louche. Néanmoins, l'évolution est habituellement fatale du fait des progrès de la péritonite ou d'un ictère grave qu'elle aura déclenché.

Pourtant il est des formes passagères et spontanément curables consécutives à la paracentèse. Lemierre et Delbreil en ont rapporté plusieurs observations. Dans les heures qui suivent la ponction, le malade accuse des douleurs abdominales, de la diarrhée, de la fièvre. Mais ces symptômes se dissipent en quarante-huit heures. Il persiste seulement une légère fatigue. Mais une atteinte plus grave, dont le sujet ne pourra plus faire les frais, est à prévoir dans un avenir plus éloigné.

Le caractère effacé, l'allure asthénique de ces infections, les font souvent méconnaître : c'est l'examen cyto-microbiologique du liquide d'ascite qui en assure le diagnostic. Sa pratique systématique a permis à Lemierre et Lévesque d'affirmer la fréquence des péritonites septiques à pyogènes qui, d'après Olmer, représente, avec l'ictère grave, la grande cause de mort des cirrhotiques. Le liquide est clair, mais il est devenu plus riche en albumine dont le taux oscille entre 15 et 30 g. La réaction de Rivalta y est positive, le culot de centrifugation est riche en polynucléaires et la culture décèle un pyogène banal.

— *Les péritonites chroniques* posent des problèmes bien plus complexes dont l'intérêt est à la fois pratique et doctrinal (Lemaire).

1° Les unes sont cliniquement décelables et leur origine tuberculeuse ne fait pas de doute. C'est le cas de l'ascite cirrhotique libre qui devient douloureuse spontanément à la pression et qui s'enkyste.

La paroi devient bientôt luisante, blanche, œdématiée. Quelques contractions intestinales sont visibles au moment des paroxysmes douloureux. Après la ponction, des gâteaux péritonéaux, des masses bosselées d'épiploïte, des crépitations péritonitiques sont perceptibles. Le tableau se complète par l'apparition de diarrhée, de vomissements, de fièvre oscillante, et la mort survient dans la cachexie.

C'est aussi le cas des épisodes granuliques terminaux : la formule cytologique de l'ascite, jusque-là de type mécanique, se modifie dans le sens de la lymphocytose et l'albumine augmente, mais la formule reste mixte (Fiessinger et Loeper).

La tuberculisation secondaire de l'ascite ne fait ici point de doute. Mais, si cette éventualité est incontestable, elle est, dans la cirrhose de Laennec, plus rare que ne semblaient le croire les classiques.

2° Les autres sont des péritonites chroniques dont la traduction est exclusivement cytologique et chimique :

liquide contenant plus de 15 g. d'albumine et dont la formule est à prédominance lymphocytaire.

Selon les écoles, elles servent d'argument à l'origine tuberculeuse ou syphilitique de la cirrhose. Nous ne les discuterons pas, nous indiquerons seulement que LEMIERRE et LÉVESQUE invoquent à leur origine un processus de périhépatite ou de périsplénite lié à l'évolution même de la cirrhose, mais non pas forcément à l'intervention de facteurs étiologiques adjuvants.

Sur nos 244 cirrhoses, nous n'avons relevé aucun cas de péritonite aiguë ou chronique, malgré la vérification fréquente du liquide d'ascite, tant au point de vue chimique que cytobactériologique, particulièrement au moment d'une poussée fébrile.

Cette complication classique semble donc être extrêmement rare à l'heure actuelle.

B. - **Infections spécifiques.**

Nous ne ferons que rappeler :

1° *La tuberculose pulmonaire :*

Elle doit être recherchée systématiquement devant toute poussée fébrile (BRULÉ). Nous avons vu qu'elle entrait rarement dans le déterminisme de la cirrhose.

Par contre, elle constitue, pour les classiques, une complication très fréquente. Elle semble moins importante actuellement, comme en témoignent notre statistique, celles de MOAL et de MOREAU.

2° *La tuberculose hépatique.*

Très rare, comme nous l'avons vu.

3° *La tuberculose péritonéale.*

Nous l'avons envisagée à propos des péritonites chroniques.

III. - Les causes métaboliques de la fièvre au cours des cirrhoses.

La fièvre des cirrhotiques a rarement une origine infectieuse (15 % des cas dans notre statistique). Or, les deux tiers des cirrhoses présentent une évolution fébrile, qu'il s'agisse de la cirrhose de LAENNEC, de la cirrhose veineuse hypertrophique simple de HANOT et GILBERT, du syndrome de KLIPPEL et LHERMITTE (BRULÉ, WEISSENBACH, ROY, BELAISCH). Il en résulte que, dans la plupart des cas, on ignore totalement la nature des poussées fébriles (ZARA).

Deux exemples vont nous permettre d'illustrer ces données :

Marcel M..., manœuvre de 52 ans, entre Salle 15 le 18 décembre 1954.

On ne relève aucun incident pathologique dans ses antécédents, mais ce malade boit, depuis l'âge de 18 ans, cinq à six litres de vin rouge par jour, sans compter la bière et le rhum.

C'est en octobre 1954 qu'il a commencé à présenter les troubles digestifs, nerveux et généraux classiques d'une cirrhose au début.

A l'entrée à l'hôpital, l'aspect du malade confirme le diagnostic porté dès l'interrogatoire. On se trouve en présence d'une cirrhose de Laënnec typique, avec ascite et température oscillant entre 38° et 39°.

Un examen clinique soigneux ne permet pas de mettre une étiquette sur cette température.

Une série d'examens complémentaires est entreprise :

Urines : Rien à signaler.

Sang :

B. W. négatif.

Numération globulaire :

Hématies	3.990.000
Leucocytes	9.600

Formule sanguine :

Polynucléaires neutrophiles	69 %
— éosinophiles	2 %
Monocytes	23 %
Lymphocytes	6 %

Vitesse de sédimentation : 73 mm pour la première heure.

Séro-diagnostics de Widal et de Wright négatifs.

Tests hépatiques :

Thymol-test : 25°. Floculation + + +.

Hanger ++. Kunkel : 120°.

Electrophorèse des protides : hypoprotéinémie (60 g) avec chute des albumines, augmentation des α_1, α_2, β et γ globulines indissociables.

Cholestérol total : 0,90 ; estérifié : 0,28.

Rapport E/T = 0,30.

Lipides totaux : 4 grammes.

Liquide d'ascite :

Albumine : 6 grammes.

Faible réaction cytologique.

Radiographie pulmonaire : Pas d'image de lésion pleuro-parenchymateuse.

Le malade est traité aussitôt par le « cocktail » hépato-vitaminique intraveineux et les facteurs lipotropes *per os*. L'état général semble s'améliorer, l'abondance de l'ascite ne nécessite pas de ponction, mais la fièvre persiste, oscillant entre 38° et 39°.

Un mois après l'hospitalisation, on entreprend un traitement par l'oxytétracyline (Terramycine) à la dose de 2 g par jour, *per os*. Après trois semaines de cette thérapeutique, la courbe thermique reste inchangée. On ne continue alors que le traitement hépato-protecteur. Progressivement, la température oscille entre 37° et 38°, et c'est dans cet état que Marcel M... sort de l'hôpital, le 4 mars 1955.

Il revient le 4 juillet 1955, dans le même état fébrile, mais l'ascite a augmenté, nécessitant quelques ponctions, et surtout est apparu un épanchement pleural droit.

Un nouveau bilan biologique pratiqué donne sensiblement les mêmes résultats que le précédent. Le liquide pleural a une formule de transsudat.

Une deuxième radiographie pulmonaire confirme l'existence de l'épanchement pleural et élimine toute participation parenchymateuse.

Après un séjour d'un mois, où notre malade est soumis de nouveau à la thérapeutique hépato-protectrice, Marcel M.. sort de l'hôpital avec un état général satisfaisant. La température s'est stabilisée à 37°-37°5.

M. Joseph B..., charpentier, âgé de 55 ans, entre Salle 15 le 26 décembre 1954 pour hématémèse.

Cet homme robuste a joui d'une excellente santé, malgré des habitudes éthyliques fort anciennes, jusqu'en 1950.

Depuis cette date, il présente :

— Des troubles digestifs : anorexie élective pour les viandes et les graisses, douleurs épigastriques non systématisées, douleurs de l'hypochondre droit à type de pesanteur.

— Des troubles nerveux : crampes dans les jambes, fatigabilité anormale, sensations vertigineuses.

— Des troubles de l'état général : asthénie intense, pas d'amaigrissement.

Ces symptômes s'accentuent de telle sorte que le malade est obligé d'arrêter son travail en mars 1953, malgré un traitement par chlorure de choline per os, complexe vitaminique B et vitamine B 12 intramusculaires.

Bientôt apparaissent des épistaxis, des gingivorragies, des ecchymoses spontanées ou provoquées. Enfin, survient l'hématémèse, qui motive 'hlospitalisation.

L'examen permet de faire facilement le diagnostic de cirrhose alcoolique devant le faciès variqueux, subictérique, les trémulations de la langue et des extrémités, le météorisme abdominal, l'œdème des membres inférieurs.

La température est de 38°, le pouls à 100. Les urines sont rares, bière brune.

L'exploration de l'appareil digestif permet de découvrir une hépatomégalie modérée dans un abdomen peu distendu par l'ascite, sillonné par une légère circulation collatérale. Le toucher rectal met en évidence un paquet hémorroïdaire.

Du côté du système nerveux, on note une polynévrite des membres inférieurs.

Le système endocrinien présente les modifications habituelles de la peau, des poils, des glandes génitales.

Les autres appareils sont indemnes.

Un bilan biologique est immédiatement pratiqué :

Urines : Rien à signaler.

Sang :

B. W. négatif.

Numération globulaire :

Hématies	3.500.000
Leucocytes	12.000

Formule sanguine :

Polynucléaires neutrophiles	70 %
— éosinophiles	1 %
Monocytes	10 %
Lymphocytes	19 %

Taux de prothrombine : 55 %.

Urée : 0,50.

Tests hépatiques :

Thymol : 15°. Floculation +.

Hanger + + +.

Kunkel : 60°.

Electrophorèse des protides : hypotrotéinémie (42 g). Rapport S/G inversé (0,61) par baisse des albumines et augmentation de toutes les fractions globuliniques (α_1, α_2, β et γ indissociables).

Vitesse de sédimentation : 35 mm pour la première heure.

Glycémie : 0,75.

Cholestérol total : 1 g ; estérifié : 0,75 ; E/T = 0,75.

Lipidémie : 4,50 g.

Liquide d'ascite :

Rivalta négatif.

Albumine : 10 grammes.

Faible réaction cytologique :

Cellules	40 %
Lymphocytes	60 %

Radiographie pulmonaire : Pas de lésion en foyer d'allure évolutive.

Radiographies gastro-duodénales : Pas de lésions organiques.

Traité d'abord par les hémostatiques classiques, le malade est mis ensuite au traitement hépato-protecteur.

Le 10 janvier, on assiste à une poussée ictéro-ascétique, sans augmentation de la température, celle-ci se maintenant à 38°. Une ponction permet de retirer un liquide identique au précédent, tant au point de vue chimique que cytologique. Les ponctions sont répétées tous les deux jours pendant quinze jours, puis espacées, à la demande. La température se maintient autour de 38° jusqu'au 3 mars 1955, date à laquelle elle s'élève à 39°5 pour revenir à son niveau primitif, trois jours après, sans intervention de notre part.

Nous assisterons ainsi à quelques poussées fébriles de courte durée avant de voir la température se normaliser, en mai 1955.

Le 1er juillet, Joseph B... sort très amélioré. La température est normale, mais il est encore nécessaire de le ponctionner tous les quinze jours environ.

Ces deux exemples montrent l'allure clinique des cirrhoses au cours desquelles l'étiologie de la fièvre reste inconnue, ce qui fut le cas pour 207 de nos malades.

Nous avons essayé d'expliquer ces pyrexies de cause mystérieuse par les troubles métaboliques résultant de l'insuffisance hépatique.

La glande hépatique règle en grande partie les métabolismes des glucides, des protides et des lipides et sur leurs perturbations sont basées les principales épreuves fonctionnelles.

La régulation glycémique ne paraît pas intervenir dans la pathogénie de la fièvre, au moins directement, car on sait l'influence qu'exerce une bonne utilisation des hydrates de carbone sur la combustion des graisses.

Par contre, le métabolisme des protides et celui des lipides jouent un rôle de premier plan.

A. - Les déchets du métabolisme protidique, cause de pyrexie au cours des cirrhoses.

Au cours des cirrhoses, il se produit des remaniements du parenchyme hépatique sous forme d'un processus de destruction épithéliale accompagné d'un processus de prolifération conjonctive (Levrat, Brette et Tolot). Ces remaniements engendrent la production de déchets venant des tissus (histamine, tyramine).

Toute cellule hépatique dégénérée en voie de résorption fait passer dans la circulation, non seulement les poisons qu'elle a fixés, mais aussi les albumines qui la constituent. La précipitation fibreuse qui l'enkyste entrave ces échanges et la sclérose prend ainsi la signification d'une réaction de défense. Elle n'est cependant pas suffisante pour empêcher qu'à l'intoxication exogène s'ajoute et succède une intoxication endogène. Au cours des poussées dégénératives, la résorption hépatique provoque l'apparition dans le sang d'anticorps hépato-toxiques qui sont sans doute des lysines dirigées contre les albumines hépatiques. Ainsi, le sujet ne défend plus son foie, il se défend contre son foie. Mais il y a plus : ces anticorps sont capables d'exercer leur action contre la cellule hépatique. Celle-ci succombe à l'atteinte d'un nouveau poison. La réaction de défense dépasse son but : après l'hétéro-intoxication exogène, c'est l'intoxication endogène qui assure la progressivité des lésions (Lemaire).

Sur ces faits, est basée la théorie de l'origine tissulaire de la fièvre que Levrat et ses collaborateurs comparent, pour sa signification biologique, à celle de l'infarctus du myocarde. Girard et Fraisse se rallient à cette conception. Elle est corroborée par l'étude du coma hépatique au cours duquel il y aurait production de substances toxiques du fait de l'autolyse parenchymateuse massive du foie, ou passage dans la circulation de corps toxiques d'origine

intestinale que n'arrête plus un foie gravement déficient (Cachera). Or, si la température est habituellement normale ou parfois abaissée entre 36° et 36°5, elle peut subir une ascension brusque à 38° ou davantage, à l'approche de la mort (Decourt).

Les remaniements tissulaires hépatiques amènent des perturbations dans le métabolisme protidique d'autant plus que c'est au niveau du foie que se forment le fibrinogène, la sérum-albumine et, probablement aussi, la plupart des globulines. L'électrophorèse des protides sanguins en apporte la démonstration (Weill-Fage ; Moretti, Mesnier et Lombard). Le protéinogramme montre une nette hypoprotéinémie (plus accusée dans les ictères terminaux), une hypoalbuminémie importante (également plus accusée dans les ictères terminaux), un taux normal des α_1 et α_2 globulines, une augmentation considérable des β et surtout des γ globulines avec fusion fréquentes des ondes β et γ. Les α_1 et α_2 globulines sont augmentées s'il existe un cortège fébrile (Lombard).

Ces modifications électrophorétiques s'accompagnent d'une augmentation de la vitesse de sédimentation (Levrat, Brette et Detry).

La plupart de nos cirrhoses ont fait l'objet d'une ou plusieurs électrophorèses. Nous avons retrouvé les mêmes perturbations que les auteurs précédents, en particulier l'ascension des α_1 et α_2 globulines dans les cirrhoses fébriles.

Pour Loeper et Lemaire, les déchets du métabolisme protidique entraîneraient une vasodilatation secondaire qui serait responsable d'un dérèglement du métabolisme des graisses. Quel que soit le crédit que l'on veut accorder à cette hypothèse, il semble que ce soient les perturbations du métabolisme des lipides qui expliquent le mieux le dérèglement des mécanismes thermo-régulateurs.

B. - Le foie, les lipides et la régulation thermique.

L'importance du foie dans le métabolisme des lipides, le rôle joué par cette glande dans la production de la chaleur animale, nous ont amenés à chercher les relations qui pouvaient exister entre ces deux fonctions. Dans les cirrhoses, on observe en effet, d'une façon générale, des modifications de la répartition des graisses (surcharge graisseuse du foie et fonte du tissu adipeux sous-cutané) et des troubles de la régulation thermique. Avant d'étudier les liens qui peuvent unir ces deux ordres de faits pathologiques, il nous faut envisager succinctement la physiologie du métabolisme des lipides et de la régulation thermique, vue sous l'angle hépatique.

1° Le foie et le métabolisme des lipides.

Le foie est un organe d'une importance capitale dans le métabolisme des lipides. Il intervient d'abord dans leur digestion et leur absorption par la sécrétion biliaire (Canivet). Il régit ensuite leur métabolisme dans son parenchyme mais aussi dans tout l'organisme, la reconstruction et la fixation des graisses dans les tissus ne pouvant se faire qu'après contrôle hépatique (Fiessinger et Walter).

La fonction lipidique du foie est soumise à un certain nombre de facteurs lipotropiques (choline, méthionine, inositol, bétaïne, « lipocaïc » de Dragstedt) et antilipotropiques (cystine, thiamine, biotine). Mais surtout elle est contrôlée par un système neuro-endocrinien important (Frœlich).

On admet qu'il existe des centres lipo-régulateurs dans le diencéphale et probablement dans le thalamus. On ignore le fonctionnement de ces centres. Leur rôle a été suggéré par l'obésité consécutive aux lésions expérimentales de l'hypothalamus.

La régulation endocrinienne est certainement complexe (Canivet).

Le pancréas intervient par ses deux sécrétions internes : l'insuline, qui agit sur la transformation des glucides en lipides, et le « lipocaïc », facteur lipotropique.

L'anté-hypophyse agit peut-être par une hormone cétogène ou plutôt par l'hormone somatotrope. Les extraits anté-hypophysaires favorisent la surcharge graisseuse du foie. Ils interviendraient en mobilisant les lipides vers le foie.

La cortico-surrénale semble également jouer un rôle. Les extraits cortico-surrénaux favorisent la surcharge graisseuse du foie ; à l'inverse, la cortico-surrénalectomie s'accompagne d'une réduction du taux des lipides hépatiques.

La thyroïde stimule le catabolisme lipidique.

Les glandes sexuelles ont un rôle mal connu. L'obésité des castrats ne semble pas être la conséquence directe des carences en hormones sexuelles.

De ces notions découle la pathogénie des stéatoses.

Tout facteur extra ou intra-hépatique qui accroît l'arrivée ou la synthèse hépatique des lipides, ou réduit leur destruction ou leur départ, engendre de la stéatose (Vague).

Parmi les facteurs extra-hépatiques accroissant l'arrivée des lipides, rappelons qu'il est possible de réaliser des surcharges graisseuses du foie par les régimes riches en graisses et riches en cholestérol, ainsi que par l'administration de facteurs anti-lipotropiques (Beauvallet).

Les facteurs extra-hépatiques accroissant la synthèse des lipides sont d'ordre endocrinien : insuffisance du pancréas endocrine, hyperfonctionnement anté-hypophysaire ou cortico-surrénal, insuffisance thyroïdienne, insuffisance génitale (Hédon ; Giraud, Lévy et Latour).

Des facteurs intra-hépatiques réduisent la destruction ou le départ des lipides : diminution de la lipodiérase de Roger et Binet, diminution de la synthèse hépatique des

phospho-lipides qui jouent un rôle capital dans le transport des graisses (Alagille, Canivet) ; troubles de la fonction glycogénique empêchant les transformations normales des graisses (Messimy).

« Si les graisses s'accumulent dans les cellules hépatiques c'est, semble-t-il, parce que celles-ci n'ont plus leur pouvoir habituel de dislocation des lipides » (Pasteur-Valléry-Radot).

De plus, parallèlement à la dégénérescence des cellules hépatiques, on observe une diminution des réserves lipidiques dans le reste du corps et dont la destruction entraînerait la stéatose hépatique. Nous avons vu que, pour Loeper et Lemaire, le dérèglement du métabolisme des graisses serait dû à une vaso-dilatation produite elle-même par des produits venant des tissus.

Les facteurs lipotropiques sont capables d'empêcher la stéatose. Le fait a pu être vérifié histologiquement par des biopsies successives chez des cirrhotiques (Messimy).

Ces facteurs lipotropiques sont également capables d'entraîner la disparition des ascites lactescentes qui peuvent apparaître au cours des cirrhoses alcooliques et qui représentent une suspension colloïdale de particules de graisse (Le Dreff).

L'exploration de la fonction lipidique du foie au cours des cirrhoses, telle que nous l'avons systématiquement pratiquée, corrobore ces données :

— Exploration de la fonction biliaire dans le sang et les urines.

— Dosage du cholestérol sanguin et recherche du rapport cholestérol estérifié/cholestérol total (Fiessinger et Gorski, Bertrand-Fontaine et Fauvert) : baisse du cholestérol total, baisse de l'estérifié, baisse du rapport.

— Taux des lipides totaux de Kunkel et Ahrens : une lipidémie au-dessous de 4 grammes nous a paru, comme à Moreau, de mauvais augure.

— Lipidogramme : en règle générale, baisse de toutes les fractions lipoprotidiques, et même, dans les ictères graves, disparition des α lipoprotéines (Lombard).

Nous n'avons jamais pratiqué chez nos cirrhotiques, la réaction sulfo-phospho-vanilique de Chabrol, l'épreuve d'hyperlipémie provoquée (Mauriac, Servantie, Lavial et Baron), le dosage de la lipase de Comfort (Fiessinger ; Bullo et Polli).

2° Le foie et la régulation thermique.

La régulation thermique représente l'ensemble des mécanismes qui assurent à l'homéotherme le maintien de la température corporelle à un niveau fixe malgré les variations de la température ambiante (Néel). Pour arriver à ce résultat, la déperdition de chaleur doit être équilibrée par sa production et inversement, ce qui s'énonce par la formule fondamentale : « Chez un homéotherme, à tout moment, la thermogénèse doit égaler la thermolyse ».

La thermogénèse ou thermorégulation chimique (2.400 calories par vingt-quatre heures en moyenne) a, comme source principale, les oxydations tissulaires qui s'effectuent essentiellement au niveau des muscles mais aussi au niveau de tous les tissus et organes (Néel), en particulier, dans le foie (Gueniot). L'accroissement de la thermogénèse se fait grâce à une incitation de toutes les combustions cellulaires, une augmentation du métabolisme général, une réaction calorique de tous les organes où le foie joue un grand rôle à côté des muscles.

Le foie est considéré classiquement comme l'organe fondamental de la thermogénèse : 30 % des calories produites journellement par l'homme sont dues au fonctionnement du foie (Fiessinger et Walter ; Saric ; Gueniot). Toute atteinte hépatique diminuera donc le développement de chaleur au niveau du foie et, en clinique, l'hypothermie est un symptôme fréquent d'insuffisance hépatique (Fiessinger et Walter).

La thermolyse ou thermorégulation physique se fait essentiellement par évaporation pulmonaire et cutanée. Le revêtement cutané joue un rôle complexe : il est en effet le siège des principaux échanges thermiques, mais joue de plus le rôle d'une barrière protectrice entre l'organisme et le milieu extérieur. La diminution de la thermolyse se fait par accumulation des graisses sous-cutanées et grâce aux phanères.

L'équilibre entre la thermogénèse et la thermolyse est réalisé par un mécanisme neuro-endocrinien (Néel). Le système endocrinien comprend les glandes thyroïde, surrénale, hypophysaire et sexuelles dont l'activité accroît la thermogénèse.

L'intervention du système nerveux est manifeste dans la zone du froid comme dans celle du chaud. Les centres thermorégulateurs n'ont pas été mis en évidence de façon précise. L'existence de centres médullaires n'est pas démontrée. Les centres supérieurs ont été localisés à l'hypothalamus. En réalité, si le rôle de la région hypothalamique paraît prépondérant, on sait le nombre de fonctions de contrôle dont elle est le siège. Aussi n'y aurait-il pas peut-être un centre de la thermorégulation mais une coordination entre diverses fonctions dont le jeu tend à assurer la régulation thermique. Quoi qu'il en soit, et c'est là le fait important, les centres hypothalamiques régulateurs de la thermogénèse sont voisins des centres régulateurs de la lipémie (Messimy).

Dans la physiopathologie de la fièvre, on a incriminé successivement (Saric) :

— La thermolyse qui se ferait mal. Des mesures calorimétriques précises ont montré qu'en réalité, le sujet fébrile dégage plus de chaleur que normalement.

— La thermogénèse qui serait excitée par un corps chimique, la thermolyse ne se faisant pas en proportion.

— Des troubles du mécanisme régulateur neuro-endocrinien.

3° Lipides et régulation thermique en physiopathologie hépatique.

L'étude de la régulation thermique nous a montré le rôle du foie dans la thermogénèse et du revêtement cutané et des phanères dans la thermolyse. Qui dit cirrhose dit insuffisance hépatique sévère. Celle-ci doit entraîner logiquement une diminution de la thermogénèse et, par conséquent, une hypothermie.

L'expérience nous montre qu'il n'en est rien. La température des cirrhotiques se maintient généralement au-dessus de la normale. Il faut donc admettre l'intervention d'autres facteurs. Ceux-ci se déduisent de l'étude du métabolisme des lipides dans le règne animal.

Les lipides sont des substances hautement calorigènes sous un faible volume et un faible poids, aptes à donner des calories avec l'oxygène atmosphérique partout disponible. Ce sont les lipides de réserve qui intéressent surtout la chaleur animale. Dans le règne animal, les lipides de réserve, disséminés en petites quantités chez les plus rudimentaires, apparaissent chez les Arthopodes en deux organes distincts que nous allons retrouver avec leur *jeu de balancement* jusqu'à l'homme, *le foie et le tissu adipeux* (Vague).

1° *Chez les arthropodes* (écrevisse par exemple), les lipides s'accumulent dans le foie. On ne les trouve partout ailleurs qu'à l'état protoplasmatique à un taux faible et peu variable.

2° *Chez les insectes, les myriapodes et les arachnides,* le foie est absent et les graisses s'accumulent en un « corps adipeux périviscéral ».

3° *Les mollusques* se comportent comme les arthropodes pourvus d'un foie.

4° *Chez les vertébrés,* l'activité adipopexique du foie persiste uniquement chez les poïkilothermes :

a) Chez les sélaciens, les lipides de réserve se trouvent dans le foie.

b) Chez les télostéens, on peut distinguer, avec Fontaine et Callamand, quatre types :

— A chair maigre et foie maigre (perche) ; les réserves lipidiques, peu abondantes, se font néanmoins dans le foie ;

— A chair maigre et foie gras (morue) : l'accumulation des graisses se fait exclusivement dans le tissu hépatique ;

— A chair grasse et foie maigre (sardine) : les lipides de réserve se cantonnent dans le tissu interstitiel musculaire et les fibres musculaires elles-mêmes ;

— A chair grasse et foie gras (anguille) : les lipides s'accumulent dans le foie notamment, mais aussi dans le muscle.

Les poissons ne possèdent donc pas de tissu adipeux sous-cutané.

c) Chez les batraciens et les reptiles, on ne retrouve pas non plus de tissu adipeux sous-cutané. La fonction lipopexique est encore ici dévolue au foie.

En conclusion, chez les arthropodes, les mollusques et les vertébrés poïkilothermes, le foie reçoit la plus grande partie et souvent la totalité des réserves de lipides. *La stéatose hépatique est donc bien un phénomène physiologique chez la plupart des poïkilothermes* (Fontaine et Callamand).

5° *Avec l'homéothermie* apparaît un nouveau tissu : le tissu adipeux sous-cutané et périviscéral. *Ce parallélisme entre la régulation homéothermique et l'accumulation des lipides de réserve dans un tissu spécialisé distinct du foie* n'est pas une notion classique. Il a cependant une importance primordiale. La graisse du tissu cellulaire sous-cutané exerce sur l'homéothermie une double action favorable, d'isolant physique contre le froid, et de réserve calorique par sa combustion.

Le foie des homéothermes ne contient normalement que de 3 à 6 % de lipides. *Toute augmentation absolue des lipides hépatiques, généralement accompagnée d'un bouleversement de leur proportion, est d'ordre pathologique.*

Chez l'homéotherme, le tissu adipeux sous-cutané, musculaire interstitiel et périsviscéral est le seul réservoir de lipides (lipopexie périphérique de Vague). Le foie sain qui dispose d'une nourriture équilibrée ne retient pas les lipides et expédie vers la circulation générale la quasi totalité des graisses qu'il reçoit ou qu'il a synthétisées (lipocinésie). Toute altération du parenchyme hépatique, par toxi-infection directe ou par malnutrition, s'oppose à cette expédition continue des lipides vers les veines sus-hépatiques et favorise la stéatose.

La lipocinésie du tissu adipeux vers le foie est un phénomène d'une grande importance qui obéit, comme nous l'avons vu, à un double mécanisme nerveux et hormonal. Toute une série d'hormones intervient pour activer la mobilisation des tissus adipeux. Ce sont les extraits hypophysaires antérieurs, la corticotrophine, les extraits hypophysaires postérieurs, la désoxycorticostérone, la cortisone, l'extrait surrénal total et l'adrénaline. A l'opposé, hypophysectomie et surrénalectomie empêchent la constitution de la stéatose hépatique. En résumé, ce sont essentiellement les mécanismes neuro-hormonaux de l'effort qui assurent la mobilisation des lipides en réserve dans le tissu adipeux et leur transport vers le foie (Vague).

Enfin, les divers facteurs qui inhibent la fuite des lipides hépatiques vers les tissus, tels que les lésions toxi-inflammatoires du foie ou certaines carences, réduisent également la lipolyse intra-hépatique et c'est la conjonction de ces deux phénomènes qui aboutit à la stéatose.

La stéatose hépatique est l'apparition de graisse histologiquement visible dans les cellules du foie. Des expériences anciennes, notamment de Gilbert, ont montré que les graisses de la stéatose hépatique toxique, dans laquelle

les lésions cellulaires sont les plus intenses, proviennent du tissu adipeux. Cette éventualité est toujours pathologique chez les homéothermes.

De ces notions découle la relation de cause à effet entre la stéatose hépatique et les modifications de la température des cirrhotiques. Chez ces malades, on peut admettre qu'il existe un état voisin de la poïkilothermie. D'une part, en effet, la suppression de l'apport en lipides par non digestion (insuffisance biliaire) ou par non absorption (insuffisance de cholestérol ou de sels biliaires) n'entraîne pas de baisse des lipides hépatiques car il se produit une mobilisation de la graisse périphérique vers le foie.

D'autre part, les perturbations des fonctions lipidiques du foie aboutissent à la stéatose hépatique et à la fonte du tissu cellulaire sous-cutané.

Un argument de valeur est apporté à l'appui de cette théorie par le fait que le même système neuro-hormonal est à l'origine des régulations lipidique et thermique. Les centres lipo-régulateurs et thermo-régulateurs sont voisins l'un de l'autre dans l'hypothalamus. Le centre liporégulateur, assimilant l'homme aux poïkilothermes, retentit sur le centre thermorégulateur pour l'adapter à sa nouvelle fonction. Celui-ci peut alors, soit accroître la thermogénèse surtout, soit diminuer la thermolyse plus rarement. L'hypophyse accroît la thermogénèse et favorise la surcharge graisseuse du foie en mobilisant les lipides des tissus périphériques vers le foie. La surrénale agit de la même façon. Ces deux organes sont en hyperactivité dans les cirrhoses, à l'inverse des autres glandes endocrines (Cachera).

En résumé, les troubles du métabolisme des lipides au cours des cirrhoses, qu'ils soient primitifs ou secondaires à une viciation du métabolisme protido-glucidique, ou encore qu'ils résultent d'une hyperactivité hypophyso-surrénale, entraînent une perturbation de la thermorégu-

lation, perturbation encore accrue par l'hyperfonctionnement du couple hypophyso-surrénal.

Cette théorie, conçue sur l'étude du métabolisme des lipides et de la régulation thermique chez les animaux, puis chez l'homme, s'appuie sur des arguments cliniques et biologiques de valeur :

— L'insuffisance génitale, habituelle au cours des cirrhoses. Elle se traduit : chez l'homme par une morphologie gynoïde, une atrophie testiculaire avec impuissance, une baisse du taux des 17-cétostéroïdes urinaires ; chez la femme, par une ménopause précoce (nous avons relevé un arrêt des règles entre 30 et 40 ans dans les deux tiers des cas d'hépatites chroniques). Or, ménopause et andropause déclenchent une hyperactivité anté-hypophysaire.

— L'hyperfonctionnement hypophyso-surrénal, qui a donné lieu à des tentatives d'exérèse de ces glandes, trop peu nombreuses à l'heure actuelle pour pouvoir juger des résultats.

— Les troubles du métabolisme des lipides.

Une telle conception n'est évidemment valable que pour les cirrhoses post-stéatosiques diététiques et alcooliques, telles que nous les avons définies au début. Les cirrhoses virales et infectieuses, de même que les cirrhoses mésenchymateuses, ne rentrent pas dans ce cadre, car il n'y a pas de stéatose hépatique ; la fièvre trouve son explication dans l'étiologie même de la cirrhose.

CHAPITRE IV

LA FIEVRE DANS LES AUTRES AFFECTIONS HEPATIQUES

Moreau, relevant une évolution fébrile chez 40 % des cirrhotiques, n'est pas étonné par cette fréquence de la température, car elle est souvent observée au cours des atteintes du parenchyme hépatique (syphilis, cancer). En réalité, il est difficile d'assigner une même étiologie fébrile à ces différentes affections.

Les affections hépatiques d'origine infectieuse ne posent pas de problème, qu'il s'agisse des ictères infectieux d'origine virale ou microbienne, des abcès du foie amibiens ou non.

Au cours des ictères par cholostase, l'infection surajoutée modifie l'allure de la courbe thermique, réalisant la fièvre bilioseptique.

La maladie kystique du foie, le kyste hydatique, le foie cardiaque ne sont pas fébriles en l'absence de complications infectieuses.

L'insuffisance hépatique s'accompagne fréquemment d'hypothermie. Elle est réalisée au maximum, par les hépatites toxiques, les ictères graves qui s'achèvent souvent dans le coma hépatique. Nous avons vu que l'hyperthermie terminale s'expliquait par des phénomènes de résorption tissulaire.

Les formes fébriles de la syphilis hépatique sont exceptionnelles (Dubarry). La pathogénie en est inconnue.

Les cancers du foie, primitifs ou secondaires, s'accompagnent d'une température variable. Castaigne a décrit des formes hyperthermiques, Gilbert des formes hypothermiques. Le Hur (thèse, Bordeaux, 1951) insiste sur l'importance de la fièvre mais n'en envisage pas la pathogénie. Payet la met sur le compte d'une surinfection du cancer. En tenant compte des modifications protidiques qui accompagnent les tumeurs malignes hépatiques : hypoprotidémie, inversion du rapport S/G par augmentation des globu lines (Loeper, Le Hur), nous assimilerons volontiers les variations thermiques à celles qu'on observe au cours du coma hépatique et de certaines cirrhoses. Nous en ferons donc une fièvre d'origine tissulaire.

CHAPITRE V

LE TRAITEMENT DES CIRRHOSES FEBRILES

Il n'est pas dans nos intentions de reprendre toute la thérapeutique des cirrhoses. Nous voudrions simplement insister sur quelques points particuliers du traitement en fonction de la fièvre.

1° Le traitement anti-infectieux.

L'antibiothérapie est préconisée de façon systématique, pour lutter contre les poussées évolutives, par de nombreux auteurs (Chabrol, Michon, Moreau, Trémolières, Fritel, Belaisch). La plupart des antibiotiques sont utilisés : pénicilline, streptomycine, et surtout auréomycine et terramycine.

Auréomycine et chloromycétine sont indiquées dans les cirrhoses virales et infectieuses (Girard, Plauchu et Loisy).

Le paludisme, quand son rôle peut être retenu, ne requiert aucun traitement, puisque l'infection malarique est à ce moment éteinte.

La tuberculose, quand elle est indiscutablement la cause déterminante de la cirrhose, entraîne des indications thérapeutiques particulières. Outre la cure hygiénodiététique, on emploiera les tuberculostatiques : streptomycine, P.A.S., isoniazide (Zara). On proscrira, parce qu'ils

sont inactifs et toxiques pour le foie, les phénols, la créosote et les sels d'or(Lemaire).

La syphilis, quelle que soit l'opinion qu'on se fasse de ses rapports avec la cirrhose, doit être traitée lorsqu'on en trouve des stigmates patents (Lemaire). Pour n'être pas dangereux, ce traitement nécessite une surveillance rigoureuse et des indications précises. A l'heure actuelle, on préférera au mercure, à l'iodure de potassium, au bismuth, aux arsenicaux, la pénicilline sous couvert d'antihistaminiques et de protecteurs vasculaires.

La maladie de Hanot a vu son évolution se transformer grâce aux antibiotiques (Cattan, Frumusan et Cousin). On emploiera surtout la pénicilline (Sarles et Jugy, Vincendeau), la terramycine, l'auréomycine, plus rarement les sulfamides, qui n'ont qu'une action transitoire (Giraud et Cazal). Le traitement doit être précoce, prolongé et massif (Ricketts et Wissler, Giraud et Cazal).

Les complications infectieuses des cirrhoses impliquent systématiquement la mycothérapie (Chabrol, Moreau).

2° Le traitement diététique et médicamenteux.

On le mettra en œuvre dans tous les cas. Notre expérience nous a montré qu'il peut agir sur la fièvre d'origine métabolique sans traitement anti-infectieux surajouté.

Ce traitement, bien codifié à l'heure actuelle, est admis par la majorité des auteurs modernes :

— Régime : exempt de boissons alcoolisées, hyperglucidique, hyperprotidique (Patek), hypolipidique et déchloruré ou hypochloruré dans certains cas. En cas d'anorexie, on le complétera par les injections de sérum glucosé (avec insuline, pour assurer la glycolyse et réduire la mobilisation des réserves adipeuses vers le foie), les hydrolysats de protéines, la plasmathérapie et l'ascitothérapie.

— Facteurs lipotropes per os : méthionine, choline, hormone lipocaïque.

— Vitaminothérapie, par voie buccale, veineuse ou musculaire : complexes vitaminique B, vitamines B. 12, C, K, P, PP, E.

— Extraits hépatiques intra-veineux.

— Ponctions d'ascite, selon la méthode de Caroli et Paraf ou à la demande, en se méfiant des infections secondaires.

— Suivant les cas, on luttera contre la rétention chlorurée sodique (sels de mercure, dialyse péritonéale glucosée), l'anoxie et l'anémie (fer, vitamine B.12, acide folique, transfusions sanguines).

Nous n'envisagerons pas ici les différentes interventions chirurgicales proposées. Par contre, nous insisterons sur deux apports thérapeutiques nouveaux :

— un traitement à visée anti-inflammatoire a été utilisé en vue de combattre la fièvre des cirrhoses ne cédant pas aux antibiotiques : cortisone et A.C.T.H. (Lebon et Gelin), butazolidine qui donnerait des résultats spectaculaires (Aron et Bernard).

— on peut essayer de supprimer les conditions de suractivité du couple hypophyso-surrénalien, en l'occurrence les agressions diverses et, éventuellement, les hyperplasies de ces organes (Vague) : repos au lit, hormones sexuelles, hypophysectomie, surrénalectomie.

Grâce à ces moyens thérapeutiques, les cirrhoses fébriles n'ont plus l'évolution fâcheuse qu'on leur attribuait. Les infections sont rapidement jugulées, grâce aux antibiotiques. Les fièvres d'origine métabolique sont combattues par la correction des désordres protido-lipidiques et endocriniens.

Cependant, si la fièvre n'apparaît plus comme un signe de mauvais augure, il n'en reste pas moins que les cirrhoses comportent très souvent un pronostic sombre.

CONCLUSIONS

La fièvre n'est pas toujours d'origine infectieuse. Cette notion de pathologie générale est confirmée par l'étude des cirrhoses fébriles.

1° Des classifications anatomo-pathologiques, anatomo-cliniques, étiologiques, physiopathologiques, pathogéniques, la classification étiopathogénique des cirrhoses reste la plus satisfaisante et nous a servi de fil conducteur.

2° L'importance numérique des cirrhoses fébriles, qui ressort de travaux antérieurs, est confirmée par l'étude de 244 cirrhoses observées dans le Service de Clinique Médicale de M. le Professeur Creyx : les deux tiers des cirrhoses ont une température au-dessus de la normale et la courbe thermique n'a une origine infectieuse que dans 15 % des cas.

3° L'étiologie de la fièvre a été recherchée :

— dans l'étiologie même de la cirrhose : infections diverses, infections virales, parasitoses, syphilis, tuberculose, maladie de Hanot, cirrhoses malignes.

— dans les complications infectieuses des cirrhoses : infections banales (pneumopathies, maladies infectieuses diverses, ictères, complications hépato-spléno-portales, péritonites aiguës, péritonites chroniques) infections spécifiques (tuberculose pulmonaire, hépatique, péritonéale).

— dans les troubles métaboliques des cirrhoses. Ceux-ci représentent la cause la plus fréquente de pyrexie.

La théorie de l'origine tissulaire de la fièvre paraît trouver sa confirmation dans les perturbations du métabolis-

me des protides, en particulier dans les modifications électrophorétiques du sérum sanguin.

Mais les troubles du métabolisme des lipides retentissant sur les centres thermo-régulateurs constituent également une explication valable. Cette théorie s'appuie sur les modifications de la répartition des graisses dans les cirrhoses assimilant l'homme aux poïkilothermes, sur le voisinage des centres régulateurs de la lipémie et de la chaleur animale, enfin sur le bouleversement du mécanisme endocrinien qui régit à la fois le métabolisme des lipides et la thermicité.

4° La fièvre au cours des autres affections hépatiques, en particulier au cours des cancers du foie, ressort des mêmes explications. Seuls, les troubles thermo-régulateurs consécutifs à une viciation du métabolisme des lipides ne s'y retrouvent pas.

5° La fièvre des cirrhoses ne justifie pas toujours un traitement anti-infectieux. La correction des troubles métaboliques et des désordres hormonaux paraît également importante. Grâce à une thérapeutique bien conduite, le pronostic des cirrhoses fébriles ne semble pas particulièrement sombre.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, et, si je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire

Vu ;

Le Doyen :

R. SIGALAS.

Vu, bon à imprimer :

Le Président :

DE GRAILLY.

Vu et permis d'imprimer :

Bordeaux, le 18 janvier 1956,

Le Recteur d'Académie,

E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

1. Abrami P., Les grands syndromes des cirrhoses hépatiques. *Rev. Méd. Chir. des Maladies du Foie*, mars-avril 1932.
2. Alagille D., Métabolisme et digestion des lipides. *Inter-Exter.*, nov. 1952, n° 67, 13-15.
3. Albeaux-Fernet M., Les tumeurs malignes du foie. *Encyclopédie méd. chir.*, 2e éd., 9, 1948.
4. Albot G., Essai de classification anatomo-clinique des cirrhoses. *Ann. Anat. Pathol.*, juillet 1936, n° 7.
5. Albot G. & Brouet G., La maladie de Hanot. *La revue Le Foie*, 1, 81-104, 1942, et 1, 10-52, 1942.
6. Albot G. & Bouvain Y., L'ictère grave prolongé cirrhogène. *Monde Médical*, 1-15 avril 1937, t. XXXXVII, 816-821.
7. Ambard P., Applications cliniques de la réaction au sulfate de zinc et de la réaction au phénol de Kunckel. Thèse Bordeaux, 1950-1951, n° 145, 52 pages.
8. Anonyme, Cirrhoses : traitement médical. *Les fiches de pratique médicale*. Mise au point, 1954.
9. Antonelli G., Sur une forme très singulière de l'atrophie subaiguë du foie. *Policlinico* (sez. méd.), avril 1926, T. XXXIII, f. 4.
10. Aron J. & Bertrand J., Action de la Butazolidine sur la fièvre des cirrhoses. Société Nationale française de gastro-entérologie (séance du 13 mars 1955).
11. Aubertin E., Le foie et la tuberculose. Thèse Bordeaux, 1922.
12. Aubertin E. & Loiseau P., Le traitement des cirrhoses du foie. *Rev. Intern. Hépatologie*, 1951, 1, 11-98.
13. Aussannaire & Lederer J., Des péritonites accidentelles au cours des cirrhoses ascitiques. *Rev. Méd. Chir. Mal. du foie*, 1936, T. XI, 371-383.
14. Beauvallet M., Foie gras par action sur l'état nutritionnel. *Journées scientifiques du foie gras*, Paris, 24, 25, 26 mars 1953; *in Journal de Médecine de Lyon*, 20 août 1953, n° 807, 659-668.
15. Belaisch J., Cirrhoses éthyliques. *Inter-Exter*, mars 1955, 95, 19-24.
16. Bernard Cl., Cité par Canivet J., Métabolisme des lipides. *Sem. Hôp. Paris*, 22 nov. 1949, n° 86, 3.603-3.610.
17. Bertrand-Fontaine T., Fauvert D. & Fauvert R., Lipidémie. *Bull. Soc. Et. Phys. Path. Foie*, 1947, 1.

18. Bonnet de la Tour J., Un problème actuel : de la stéatose à la cirrhose. *Journ. de Méd. et de Chir. Pratiques,* T. CXXVI, 23 fév. 1955, 5e cahier, art. 33.289, 171-174.
19. Boulet P., Serre H., Vedel A., Vallat G., Latour H. & Izarn P., *Soc. de Méd. Biol. Montpellier,* 4, 2, 1949.
20. Brulé M., Cirrhoses : traitement. *Fiches de Pratique Médicale.* Mise au point, 1946.
21. Brulé M., Cirrhose pigmentaire. *Fiches de Pratique Médicale.* Mise au point, 1946.
22. Brulé M., Cirrhoses d'origine splénique. *Fiches de pratique Médicale.* Mise au point, 1946.
23. Brulé M., Cirrhoses hypertrophiques avec ictère (cirrhoses de Hanot). *Fiches de Pratique Médicale.* Mise au point, 1946.
24. Brulé M., Cirrhoses hypertrophiques. *Fiches de Pratique Médicale.* Mise au point, 1946.
25. Brulé M., Cirrhose de Laënnec. *Fiches de Pratique Médicale.* Mise au point, 1946.
26. Brulé M., Cirrhoses (hépatites chroniques scléreuses). *Fiches de Pratique Médicale.* Mise au point, 1946.
27. Brulé M., Hillemand P. & Goutner B., Septicémie à colibacilles et péritonite terminale chez un cirrhotique. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.,* Paris, 7 juillet 1939, 1.167-1.169.
28. Bullo E. & Polli E., Les ferments du sérum à l'état normal et pathologique, particulièrement dans les maladies du foie. *Arch. Path. Clin. Méd.,* juin 1936, 16, n° 3.
29. Cachéra R., Le coma hépatique. Sa physio-pathologie. Son traitement par l'acide glutamique. *Sem. Hôp. Paris,* 2 mai 1955, n° 27, 1.542-1552.
30. Cachéra R., Etude sur le rein des cirrhotiques. *Journ. de Méd. et de Chirurgie pratiques,* tome CXXVI, janv. 1955. 1er cahier, art. 33.216, 3-6.
31. Cachéra R. & Darnis F., Etude anatomique des stades initiaux de la cirrhose. *Revue Internationale d'Hépatologie,* 1951, n° 4, 11-80.
32. Cachéra R., Darnis F. & Lubetzki J., Le fonctionnement du rein dans les cirrhoses. *Ann. de Médecine,* 55, 467-524, 1954; *in Revue du Praticien,* tome V, n° 7, 1er mars 1955, 707-708.
33. Cachéra R. & Lamotte M., Etude clinique, biologique, histologique des stéatoses du foie chez les alcooliques. *Sem. des Hôp. de Paris,* 6 déc. 1950, 3.497-3.527.
34. Canivet J., Métabolisme des lipides. *Sem. Hôp. Paris,* 22 nov. 1949, n° 86, 3.603-3.610.
35. Caroli J., Le régime sans sodium dans le traitement des ascites cirrhotiques. *Revue Méd. Chir. des Mal. du foie,* 1954, 29-3, 5-51.

36. Caroli J., Paraf A. & Péquignot, Les hépatites septiques lentes. *Sem. Hôp. Paris*, 2 mars 1950, 172.
37. Castaigne P., Cancer du foie. *Les feuilles du Praticien*, n° 94, dossier n° 7.
38. Castaigne & Chiray, Maladies du foie. Masson Edit., 1910, p. 617.
39. Cattan R., Frumusan P. & Cousin A., Maladie de Hanot et pénicilline. *Sem Hôp. de Paris*, 30 mai 1949, n° 40, 1.713-1.717.
40. Cazal P., La cirrhose mélitococcique. *Rev. du Foie*, mai-juin 1945, 4, 143-152.
41. Chabrol E., Classification et traitement des cirrhoses du foie. *Sem Hôp. de Paris*, 10 nov. 1949, 83, 3.452-3.459.
42. Chabrol E., L'avenir hépatique des ictères infectieux. *Bull. Académie de Médecine*, 5 octobre 1943, 492-495.
43. Chabrol E., Des heureux effets de la pénicillinothérapie dans un cas d'angiocholite portale à marche lente (maladie de Banti). *Thérapie*, 1947, 2, n° 1, 1-6.
44. Chabrol E. & Charonnat R., Une nouvelle réaction pour l'étude des lipides : l'oléidémie. Congrès de Vichy, 1937, 2, 189.
45. Chabrol E., Fallot P. & Lapeyre C., Les cirrhoses métaictériques. *Bull. Acad Méd.*, 8 juin 1948, 132, n° 21-22, 379.
46. Charcot & Gombault, Contribution à l'étude des différentes formes de la cirrhose du foie. *Arch. de Physiol. Norm. et Path.*, 1876, 111, 453.
47. Chauffard, Maladies du foie. *Traité de Médecine*, Masson édit, 1902.
48. Chiray M. & Doubron S., Stéatose et cirrhose du foie. *Revue Intern. d'Hépatologie*, 1951, n° 4, 157-162.
49. Comfort M.W., Lipase du sérum, sa valeur diagnostique. *Am. J. Dig. Nt.*, janv. 1937, 3, 817.
50. Courbin J., Pène P. & Péry, Cirrhose chez un tuberculeux. *Presse Médicale*, 1951, p. 1.088.
51. Creyx M. & Lévy J., Etude sur quelques éléments cliniques et pathogéniques de certaines cirrhoses bronzées. *Journ. de Méd. de Bordeaux*, septembre 1946.
52. Creyx M., Leng-Lévy J., David-Chaussé J. & Achille F., Trois cas d'ictères cirrhogènes. *Soc. Méd des Hôp. de Bordeaux*, séance du 3 février 1953; *in Journ. de Méd. de Bordeaux*, mars 1953, bibliog. 6 réf.
53. David-Chaussé F., L'électrophorèse sur papier et quelques-unes de ses applications cliniques. *Journ. de Méd. de Bordeaux*, 1953.
54. Debove, Manuel des maladies du foie et des voies biliaires. *Traité de Médecine*, Masson édit. 1910.

55. Debré R., Cordy & Bertrand J., cités par Roy, Cirrhoses hypertrophiques du foie. Question d'Internat *Copy Odéon*, n° 6.
56. Decourt J. Le coma hépatique. *Rev. Lyonnaïse de Médecine*, fév. 1955, 107-117. Bibliog. 36 réf.
57. Delorme J., Le problème de l'alcoolisme et de la tuberculose depuis les antibiotiques. Thèse Bordeaux, 1952-53, n° 222, 75 pages.
58. Domart A., Cirrhoses alcooliques du foie. Question d'Internat *Copy Odéon*.
59. Dubarry J.J., Les cirrhoses. *Cours de Pathologie digestive*, 1949.
60. Dubarry J.J., L'insuffisance hépatique. *Cours de Pathologie digestive*, 1949.
61. Dubarry J.J., La syphilis hépatique. *Cours de Pathologie digestive*, 1949.
62. Dubarry J.J. & Rivière J., Essai de traitement par la cortisone et la testostérone d'une cirrhose de la ménopause. *Rev. Intern. Hépatologie*, 1951, 1, 4, 105-111.
63. Elissalde J.P., Essai sur le rôle et la signification des ictères dans les cirrhoses hépatiques. Thèse Bordeaux, 1952-53, n° 255, 68 pages.
64. Eppinger, Die Leberkraukheinten. Springer édit., Vienne, 1937, in-8, 801 pages.
65. Fiessinger N., La cellule hépatique. Masson Edit., Paris 1911.
66. Fiessinger N. & Brocq P., Foie. *Encyclop. Méd. Chir.*
67. Fiessinger N. & Brodin P., Le syndrome ictéro-ascitique des des hépatites scléreuses. *Presse Médicale*, 9 fév. 1924, n° 12, 121-123.
68. Fiessinger N. & Gorski M., Les esters du cholestérol dans l'insuffisance hépatique. *Rev. Méd. Chir. Mal. Foie*, sept.-oct. 1939, 14, n° 5, 290.
69. Fiessinger N. & Walter H., Le foie et le métabolisme des graisses. *Encyclop. Méd. Chir.*, 3 éd., 9, 1945, C.
70. Fiessinger N. & Walter H., Exploration fonctionnelle du foie : rôle thermogène. *Encycl. Méd. Chir.*, 4° éd., 3, 1949, C.
71. Fontaine M. & Callamand, Le foie gras chez les Péocilothermes. *Journ. Scientifiques du foie gras*, Paris 24-25 et 26 mars 1953; in *Journ. de Méd. de Lyon*, 20 août 1953, n° 807, 659-668.
72. Fray R., Les cirrhoses professionnelles. Thèse Paris, 24 juin 1943, n° 202, 92 pages.
73. Fritel D., Le traitement des cirrhoses alcooliques. *A. M. P. S.*, fév. 1955, 134, 6-8.
74. Froelich A., Etude comparative des tests de l'ictère par obstruction. *J. Belge de Méd. et de Path. expér.*, juillet 1930.

75. Gilbert, Cancer primitif du foie. Thèse Paris, 1886.
76. Gilbert, Chiray M. & Coury A., La syphilis tertiaire du foie à forme hypertrophique fébrile. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 18 mars 1921, 417-435.
77. Gilbert, Garnier & Castaigné, Cirrhoses simples diffuses hypertrophiques.*S. H. M.,* 1901.
78. Gilbert-Dreyfus, Siguier F., Zara M. & Lagrue G., Un cas de cirrhose ictéro-pigmentaire sidéro-lipidique. *Soc. Méd. Hôp. Paris,* 22 oct. 1954.
79. Gilbrin E., Leroux M. & Frigot P., Prothrombine et foie. *Revue internationale d'hépatologie,* 1951, n° 3, 43-172.
80. Girard M. & Fraisse H., Considérations sur les poussées évolutives ascitiques des cirrhoses alcooliques. *Journ. Scientifiques du foie gras,* Paris 24-25, et 26mars 1953; in *Journ. de Méd. de Lyon,* 20 août 1953, n° 807, 659-668.
81. Girard M., Plauchu M. & Loisy C.P., Les cirrhoses : essai de classification. *Journ. de Méd. de Lyon,* 794, 71-95, 5 fév. 1953; in*Inter-Exter,* nov. 1954, n° 91, 37-38.
82. Giraud G. & Cazal P., Cirrhoses biliaires et Maladie de Hanot. *Rev. Le Foie,* 8, 1-8, 1949 et 8, 19-33, 1949; in *Sem. des Hôp. de Paris,* 28 oct. 47, n° 40, 2.407-2.415.
83. Giraud G., Lévy A. & Latour A., Les stéatoses hépatiques d'origine endocrinienne. *Journ. Scient. du foie gras,* Paris 24-25 et 26 mars 1953; in *Journ. de Méd. de Lyon,* 20 août 1953, n° 887, 659-668.
84. Giraud G., Lévy A. & Latour A., La fonction rénale des cirrhotiques. *Revue Médicale de France,* mars-avril 1954, 3, 4, 553-570.
85. Graciansky (de) P. & Mouzon H., La formule blanche dans les cirrhoses du foie. *Presse Méd.,* 12 oct. 1946, n° 49, 665-667.
86. De Grailly R., Réflexions sur les mécanismes et l'anatomie pathologique des cirrhoses. *Rev. Internat. Hépatologie,* 1951, n° 4, 81-91.
87. De Grailly R., Léger H., Dutoya (Mlle), David-Chaussé F. & Laborie G., A propos de deux observations de cirrhoses bronzées, précédées depuis de longues années de troubles génitaux graves. *Soc. Méd. Hôp. de Bordeaux,* séance du 14 avril 1953; in *Journ. de Méd. de Bordeaux,* mai 1953, n° 5, 693-700. Bibliog. 25 réf.
88. Guéniot M., Régulation thermique. *Sem. Hôp. Paris,* 30 oct. 1949, n° 80, 3320-3326.
89. Hanot V., Etude sur une forme de cirrhose hypertrophique du foie. Thèse Paris, 1876.
90. Hanot V.C. & Gilbert A., Etudes sur les maladies du foie. Asselin et Houzeau Edit., Paris 1888.

91. Hanot, Gilbert & Lauth, Etude sur les maladies du foie, 1888.
92. Hédon L., Le foie gras par déséquilibres hormonaux. *Journ. Scient. du foie gras,* Paris 24; 25 et 26 mars 1953; in *Journ. de Méd. de Lyon,* 20 août 1953, n° 807, 659-668.
93. Hutinel & Sabourin. *France Médicale,* 1881.
94. Izarn P. & Mathieu M., L'hypoprothrombinémie des hépatiques. *Revue Internat. d'Hépatologie,* 1952, n° 6, 783-813.
95. Jeanson F., Diabète bronzé. *Les feuillets du Praticien,* janv. 1953, n° 120.
96. Justin-Besançon L., Rubens-Duval & Laroche C.P., La cirrhose subaiguë fébrile. *Sem Hôp. Paris,* déc. 1942, n° 12, 328-331.
97. Kelsch & Kiener, Les cirrhoses pigmentaires paludéennes. *Traité des Maladies des pays chauds,* Paris 1889.
98. Kindberg M.L., Splénomégalies scléreuses. Maladie de Banti et anémie splénique. *Nouveau traité de Médecine,* tome IX, p. 667, Masson Edit., Paris, 1926.
99. Klippel & Lhermitte, Des névrites au cours des cirrhoses du foie. *Semaine Médicale,* 8 janv. 1908.
100. Kunkel H.G., Ahrens & Eisenmenger, Application of turbidimetric methods for estimation of gamma globulins and total lipig to the study of patient wih livel disease. *Gastroentérologie,* 1948, n° 4, 409-504.
101. Labbé M., La cholécystite à lamblias. Leçon clinique. *La Médecine,* juillet 1933, p. 485.
102. Labbe M., Nepveux F. & Justin-Besançon L., Cirrhose pigmentaire et lambliase intestinale. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 5 juillet 1929.
103. Laborie G., Métabolisme des lipides. *Cours de Physiologie à l'Ecole de Massage et de Kinésithérapie de Bordeaux,* 1955.
104. Laennec, *Traité de l'auscultation médiate,* 1819.
105. Lagneau P., Contribution à l'étude des cirrhoses pigmentaires. Thèse Bordeaux, 1950, 56 pages.
106. Lauth. Thèse Paris, 1888.
107. Lebon J. & Gélin G., La place de l'A.C.T.H. et de la cortisone dans le traitement des hépatites prolongées et des cirrhoses. *Annales de Médecine,* 1954, n° 5, 421-466.
108. Le Dreff J., Les ascites lactescentes dans les cirrhoses alcooliques. Thèse Bordeaux, 1954, n° 133, 62 pages.
109. Le Hur M., Contribution à l'étude des cancers primitifs du foie et en particulier des formes aiguës, fébriles. Thèse Bordeaux, 1950-51, n° 114, 70 pages.
110. Lemaire A., Cirrhoses du foie. *Encyclop. Méd. Chir.,* 2e éd., 19, 1941.
111. Lemierre A., Boltanski E. & Justin-Besançon L., Les polynévrites alcoolo-tuberculeuses. *Rev. Méd.* 1931, n° 5.

112. Lemierre A. & Delbreil J., Les péritonites consécutives aux ponctions d'ascite. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 26 fév. 1926, 300-307.
113. Lemierre A & Levesque J., Les grands œdèmes au cours de la cirrhose de Laënnec. *Presse Médicale,* 29 fév. 1922, 1029.
114. Lepehné, cité par Olmer, La fièvre chez les cirrhotiques. *Concours Médical,* 22 mars 1947, 505-507.
115. Leprat J., Cirrhose de Laënnec. *Inter-Exter,* août 1954, 88, 19-21.
116. Lereboullet P., Les cirrhoses biliaires. Thèse Paris, 1902.
117. Lestradet H., Les médicaments protecteurs du foie. *Encycl. Méd. Chir.,* 5e éd., 9, 1949, C.
118. Letulle *M., Anat. Path.,* 111, p. 1.689; *Presse Médicale,* 1918, 52, p. 477.
119. Levrat M., Brette R. & Détry R., La vitesse de sédimentation dans les cirrhoses alcooliques. *Rev. Internat. d'Hépatologie,* 1953, 3, n° 9, 1.077-1.083.
120. Levrat M., Brette R. & Jacquot F., L'abaissement du taux de prothrombine dans les cirrhoses alcooliques du foie. *Rev. Lyonnaise de Médecine,* déc. 1954, 849-852, Bibliog. 8, réf.
121. Levrat M., Brette R. & Tolot F., La fièvre au cours des cirrhoses alcooliques avec ascite. *Gastro-entérologie,* 1953, 80, 157-150.
122. Lévy L. & Jausion H., Sur un syndrome de cirrhose pigmentaire chez un syphilitique avéré et son évolution sous l'influence du traitement spécifique. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Méd. Hôp. Paris,* 6 nov. 1925, p. 1.601.
123. Loeper J. & Lemaire A., Cirrhose et tuberculose pulmonaire. *Presse Médicale,* 1950, 433-436.
124. Loeper M., Lemaire A. & Varay A., L'hépatite ictérigène maligne. *Progrès Méd.,* 17 avril 1937, n° 16, 593-594.
125. Loeper M., Ravier J. & Lesure A., Tuberculose splénique à forme mélanodermique. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 28 janv. 1929, n° 2, 65-69.
126. Loeper A., Roy, Pérréau & Varay, L'œdème des hépatites ictériques graves. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 3 juillet 1936, 1.173-1.180.
127. Lombard S., L'électrophorèse sur papier dans les ictères. Thèse Bordeaux, 1955.
128. Mauriac P., Servantie, Lavial & Baron, L'hyperlipémie au cours des affections hépatiques. *Sc. Biol. Bordeaux,* 11 fév. 1942.
129. May E., Cancer primitif du foie chez un adolescent avec hypersérinémie. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1949, n° 7 et 8, 181-194.

130. Mérer P., Contribution à l'étude du myélogramme au cours des cirrhoses. Thèse Bordeaux, 1952-53, n° 233, 61 pages.
131. Méssimy R., Histiophysiologie du foie. *Encycl. Méd. Chir.* 1re éd., 1949, C.
132. Michon P., Dornier R., Wauthier M.T., Bardy Cl. & Kling Cl., Cirrhoses graves traitées par auto-reprotéinisation à l'aide de perfusions d'ascite concentrée. *Rev. Méd. de* Nancy, 1-15 fév. 1955, tome LXXX.
133. Millous P., L'hépatie scléreuse atrophique ascitogène métasplénomégalique paludéenne. *Paris Méd.*, 16 août 1924, tome XIV, n° 33.
134. Moal L., Contribution à l'étude des cirrhoses chez les tuberculeux. Thèse Bordeaux, 1951-52, n° 133, 64 pages.
135. Moreau D., Etude étiologique, clinique et pronostique de 50 cirrhoses du foie. Thèse Bordeaux; 1951-52, n° 46, 78 pages.
136. Moretti G., Mesnier F. & Lombard S., Utilité de l'électrophorèse dans le diagnostic et la surveillance thérapeutique. Conférence faites aux Journées Médicales de Bordeaux, 21, 23 fév. 1955, n° 2, 104-115, in *Journ. Méd. Bordeaux,* fév. 1955, n° 2, 104-115.
137. Naunyn, Ueber Ikterno und seine Beziechungen zü dun cholangien. Mitteil a. d. Greuzgeb. d. Med. und Chir. Vol. LXXXI, 1918-1919, 587-600.
138. Neel J.L., Régulation thermique. *Inter-Exter,* août 1951, n° 52, 3-6.
139. Nogrette P., Diabète bronzé.*Inter-Exter,* nov. 1951, n° 55, 3-14, Bibliog. 77 réf.
22 mars 1947, 505-507.
140. Olmer J., La fièvre chez les cirrhotiques. *Concours Médical,* 22 mars 1947, 505-507.
141. Olmer J. & Casanova P., La cirrhose de Mossé, Marchand et Mallory. *Sem. Hôp. Paris,* 22 mars 1950, n° 22, 993-996.
142. Olmer D. & Olmer J., Spirochétose ictérigène et cirrhose du foie. *Presse Méd.*, 18 mars 1939, n° 22, 422-423.
143. Pallasse E. & Scouras Ph., Considérations sur la valeur pratique de la réaction de Bordet-Wasserman. *Progrès Méd.*, 4 oct. 1930, n° 40, p. 1.625.
144. Paraf A., Les modifications du potassium de l'organisme dans la cirrhose du foie. *Sem. Hôp. Paris,* n° 9, fév. 1954, p. 512.
145. Pasteur-Vallery-Radot, Hambuerger J. & Lhermitte F., Le foie. *Pathologie médicale.* Flammarion Edit., 1948.
146. Patek A.J. et coll., Traitement diététique de la cirrhose du foie. *J. A. M. A.*, 23 oct. 1948, 138, n° 8, 543.
147. Payet M., Les cirrhoses africaines dites nutritionnelles. *Journ. Méd. de France et de l'Union fr.*, 21-25 avril 1954, Rapports p. 267-275.

148. Payet M., Bergeret Ch. & Camain M., Les formes fébriles du cancer primitif du foie. *Bull. Méd. de l'A.O.F.*, 1952, IX, 1, 485-492.
149. Pognan C.M.J., Les cirrhoses hépatiques familiales. Thèse Paris, 28 juin 1943, n° 229, 136 pages.
150. Policard A., Précis d'histologie physiologique. Doin Edit. Paris, 1944, 4e édit.
151. Reiche, Cirrhose aiguë du foie. *Deutsch. Arch. f. Klin Med.* juin 1926, tome CLI, f. 5-6.
152. *Revue du Praticien.* Fiche thérapeutique : traitement des cirrhoses alcooliques.
153. Ricketts W.E. & Wissler R.W., La cirrhose biliaire. *Am. O. Int. Med.*, 36, 1.241-1.277, 1952.
154. Roger G.H. & Binet L., Foie. *Traité de Physiologie normale et pathologique.*
155. Rogers *P., Ind. Med. Gaz.*, 1908, tome XLIII, p. 408. Glascow Edit. Journ. 1925, tome CIII, p. 110.
156. Roy, Cirrhoses hypertrophiques du foie. Questions d'Internat *Copy-Odéon*, n° 6.
157. Roy, Cirrhoses malignes. Questions d'Internat *Copy-Odéon*, n° 30.
158. Santenoise D., Albot G., Bamberger J., Cotlenko V., Grognot P. & Thévenot R., Fonction endocrine non insulinienne du pancréas et surcharge graisseuse du foie. *Rev. Intern. d'Hépatologie*, 1955, V, n° 2, 223-254.
159. Saric R., La température. *Cours de Pathologie générale*, 1949.
160. Sarlès H. & Jugy E., Maladie de Hanot (cirrhose biliaire primitive). *Marseille Médical*, 1954, 21-47, bibliog. 63 réf.
161. Sherlock S., Cirrhose après hépatite. *The Lancet*, 29 mai 1948, 524, n° 6.509, 817-822.
162. Tayeau F., Les lipides dans l'exploration fonctionnelle hépatique. *Sem. Hôp. Paris*, 1951, 92, 3.702.
163. Tourneur & Contamin, Dossier de pathologie médicale pour l'internat.
164. Traissac F.J., Les cirrhoses infectieuses. *Rev. Inter. Hépatologie*, 1951, tome 2, p. 127.
165. Trémolières J., Mossé A., Lyon L., Paschoud J. & Sautier C., Etudes des effets métaboliques des régimes hyperprotidiques désodés dans le traitement des cirrhoses du foie. *Presse Médicale*, 29 déc. 1954, 62, n° 87, 1.862-1.864.
166. Vague J., Métabolisme des lipides en physio-pathologie hépatique. *Marseille Médical*, numéro consacré aux maladies du foie et des voies biliaires. 1955, 92e année, n° 1.
167. Vauthey M., Cirrhose hépatique et maladie professionnelle. *L'Hôpital*, mars 1952, 108-111.
168. Villaret M. & Justin-Besançon L., Nouveau traité de Médecine, tome XVI, p. 616, Masson édit. Paris, 1928.

169. Villaret M., Justin-Besançon L. & Cachera, Remarques sur un cas de cirrhose pigmentaire. Rôle de la syphilis et de l'hérédité diabétique. *Science Méd. Prat.*, 1929, p. 557.
170. Vincendeau J., Traitement des hépatites scléreuses. Leçon faite dans le service de Clinique Médicale (Professeur M. Creyx), le 9 fév. 1951.
171. Weill P.E., Grégoire R., Chevallier P. & Flandrin, Formes cliniques des splénomégalies mycosiques. *Presse Méd.*, 16 juillet 1927, n° 57, p. 897.
172. Weill-Fage J.C., Méthodes actuelles d'étude des protides sériques. *France Médicale*, mars 1951, n° 3, 17-18.
173. Weissenbach R., Cirrhose de Laënnec. Inter-Exter, mai 1950, 37, 5-10, Bibliogr., 15 réf.
174. Zara M., Quelques données récentes dans la thérapeutique des cirrhoses alcooliques ascitiques. *Revue du Praticien*, tome IV, n° 13, 1er mai 1954, 1.213-1.216.
175. Ziter E., Contribution à l'étude de la maladie de Hanot. Thèse Bordeaux, 1953, 51 pages.